

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE

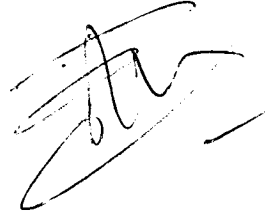
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE  
SCIENTIFIQUE



Université Saad Dahleb Blida-1

جامعة سعد دحلب البليدة - 1



Faculté de Médecine

كلية الطب

Département de Pharmacie

Mémoire de fin d'étude en vue d'obtention du diplôme de doctorat en pharmacie

Thème : Évaluation de la fonction rénale chez les sujets diabétiques de type 2 de la région de Blida

Présenté et soutenu par :

Session : Juillet 2020

BELKAS Abderrahmane  
BENHELAL Mohamed Younes

Jury d'évaluation :

Président de jury :	Pr KASTALIM	Professeur en néphrologie
Examineur :	Dr BENNOUARS	Maitre assistante en biochimie
Promotrice :	Pr ABDIS	Professeur en biochimie
Co-promoteur :	Dr BENHELALA	DEMS en biologie clinique

Année universitaire 2019-2020

## REMERCIEMENT :

Nous tenons de remercier en premier lieu notre Dieu qui nous a donné la force, la santé et la volonté pour accomplir ce travail.

Nous tenons à exprimer nos remerciements les plus vifs à notre promotrice Professeur ABDI.S qui a su nous guider et nous aider dans ce travail avec beaucoup de tact et de gentillesse. Qu'elle trouve ici notre estime et notre profond respect.

Nous tenons aussi à remercier vivement le Co-promoteur Docteur BENHELAL.A pour votre accueil au sein de laboratoire, Merci pour votre disponibilité, votre patience et vos encouragements, ainsi pour l'inspiration, l'aide et le temps qu'il a bien voulu nous consacrer dans ce travail.

Nos remerciements vont également au président de jury le Professeur KASTALIM de nous avoir honoré en présidant ce jury.

Docteur BENNOUAR .S est vivement remerciée d'avoir examiné ce travail, et faire partie de ce jury et enrichir le débat scientifique.

On remercie également toute l'équipe pédagogique de l'Université de Saad Dahleb Blida-1 et les intervenants professionnels responsables de notre formation.

On voudrait aussi exprimer nos reconnaissances envers nos familles, amis et collègues qui ont apporté leur soutien moral et intellectuel tout au long de notre cursus.

*Merci .....*

## Dédicace :

« Soyons reconnaissants aux personnes qui nous donnent du bonheur ; elles sont les charmants jardiniers par qui nos âmes sont fleuries »..... Marcel Proust.

Je dédie ce travail :

... A celle qui est la source de tendresse,

... A celle que dieu a mis le paradis sous ses pieds, Chère maman « BENATMANE LAMIA » que dieu la protège et l'accorde une longue vie.

... A ce lui qui est la source de fidélité, au symbole de paternité, Chère papa « BELKAS MOHAMED » que dieu le protège et l'accorde une longue vie.

Mes très chers parents, Tous les mots du monde ne sauraient exprimer l'immense amour que je vous porte, ni la profonde gratitude que je vous témoigne pour tous les efforts et les sacrifices que vous n'avez jamais cessés de consentir pour mon instruction et mon bien-être.

... A ma chère sœur « MERIEM »

..A mon cher frère « ABDERRAOUF »

... A mes chers grands parents « BENATMANE HOUCINE » ET « RABIA BELACEMI »

... Et a toute ma famille

... A mon binôme et ami « BENHELAL MOHAMED YOUNES » et sa famille

... Et a tous mes amis.

..A mes collègues.

... Et a toutes les personnes qui m'ont aidé de près ou de loin pour la réalisation de ce travail.

BELKAS ABDERRAHMANE

## **Dédicace :**

À mes très chers parents ! « BENHELAL Abdelkrim » et « LAGOUN Keltoum »

Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices que vous avez consenti pour mon instruction et mon bien être.

Je vous remercie pour tout le soutien et l'amour que vous me portez depuis mon enfance et j'espère que votre bénédiction m'accompagne toujours.

Que ce modeste travail soit l'exaucement de vos vœux tant formulés, le fruit de vos innombrables sacrifices, bien que je ne vous en acquitterai jamais assez.

Puisse Dieu, le Très Haut, vous accorder santé, bonheur et longue vie et faire en sorte que jamais je ne vous déçoive.

À mes chères sœurs, Fatima, Nihad, Mariem

À toute la famille BENHELAL et la famille LAGOUN.

À mon binôme et ami « BELKAS Abderrahmane » et sa famille

À tous mes amis.

À tous mes enseignants du primaire, secondaire, lycée et universitaire.

À mes collègues.

*BENHELAL Mohamed Younes*

## **Résumé :**

La mesure de la fonction rénale est importante car elle a des implications diagnostiques, pronostiques et thérapeutiques.

Le but de notre travail est d'évaluer la fonction rénale chez nos patients diabétiques T2 par différentes formules utilisant la créatinine et de préciser le stade de la néphropathie diabétique selon les dernières recommandations de KDIGO. L'objectif secondaire est de rechercher la mieux adaptée parmi les formules de CG, du MDRD ou du CKD-EPI pour estimer le DFG chez les sujets diabétiques T 2.

Etude transversale comparative portée sur 154 patients adultes repartis en deux groupes : 1<sup>er</sup> groupe de 120 patients diabétiques de type 2 (58 hommes et 62 femmes). 2<sup>ème</sup> groupe de 34 patients non diabétiques "témoins" (17hommes et 17 femmes).

Nos résultats sur la répartition des patients diabétiques T2 en fonction du Risque relatif composé par le DFG estimée par la formule CKD-EPI et le rapport MicroAlb/CréaU selon la classification KDIGO 2012 montrent que 61,66% de nos patients diabétiques ont un risque faible de progression de l'insuffisance rénale, 29,16% ont un risque modéré, 5,00% ont un risque important et 4,16% des patients ont un risque très important . Il a été retenu que la formule du CKD-EPI, équivalente à celle du MDRD-S, demeurent plus appropriées que les formules de MDRD-I et CG pour estimer le DFG.

Mots clés : diabète type 02, néphropathie diabétique, débit de filtration glomérulaire, formule MDRD, formule Cockcroft & Gault et formule CKD-EPI.

## **Abstract :**

Measuring kidney function is important because it has diagnostic, prognostic and therapeutic implications.

The aim of our work is to assess the renal function in our T2 diabetic patients by different formulas using creatinine and specify the stage of diabetic nephropathy according to the latest **KDIGO** recommendations.

The secondary objective is to find the best suited among the CG, MDRD or CKD-EPI formulas to estimate GFR in T2 diabetic subjects.

Comparative case-control study carried out on 154 adult patients divided into two groups: 1<sup>st</sup> group of 120 type 2 diabetic patients (58 men and 62 women). 2<sup>nd</sup> group of 34 non-diabetic "control" patients (17 men and 17 women).

Our results on the distribution of T2 diabetic patients according to the relative risk composed by the GFR estimated by the CKD-EPI formula and the MicroAlb / CréaU report according to the 2012 KDIGO classification show that 61.66% of our diabetic patients have a low risk of progression of renal failure, 29.16% have a moderate risk, 5.00% have a significant risk and 4.16% of patients have a very significant risk.

It was retained that the formula of CKD-EPI, equivalent to that of MDRD-S, remains more appropriate than the formulas of MDRD-I and CG to estimate the GFR.

**Keywords:** type 02 diabetes, diabetic nephropathy, glomerular filtration rate, MDRD formula, CG formula, CKD-EPI formula.

## ملخص :

قياس وظائف الكلى مهم لأن له آثار تشخيصية, تنبؤية وعلاجية.

الهدف من عملنا هو تقييم الوظيفة الكلوية لمرضى السكري النوع 2 من خلال صيغ مختلفة باستخدام الكرياتينين وتحديد مرحلة اعتلال الكلية السكري وفقاً لأحدث توصيات KDIGO .

الهدف الثانوي هو العثور على الأنسب من بين الصيغ MDRD , CG , CKD-EPI لتقدير معدل الترشيح الكلوي في مرضى السكري النوع 2.

أجريت دراسة مقارنة للحالات والشواهد على 154 شخص بالغين مقسمة إلى مجموعتين:

المجموعة الأولى المكونة من 120 مريض بالسكري من النوع 2 (58 رجلاً و 62 امرأة).  
المجموعة الثانية المكونة من 34 شخص غير مصابين بالسكري (17 رجلاً و 17 امرأة).

تظهر نتائجنا حول توزيع مرضى السكري النوع 2 وفقاً للمخاطر النسبية المكونة من معدل الترشيح الكلوي المقدر بواسطة الصيغة CKD-EPI والخاصية MicroAlb/CreatU وفقاً لتصنيف و تقرير KDIGO لعام 2012 أن 61.66% من مرضى السكري لدينا لديهم خطر منخفض من تطور الفشل الكلوي، 29.16% لديهم خطر معتدل، 5.00% لديهم خطر كبير و 4.16% من المرضى لديهم خطر كبير جداً.

نتائجنا أظهرت ان الصيغ MDRD-S و CKD-EPI متكافئتين و أكثر ملاءمة من الصيغ CG و MDRD-I.

الكلمات الرئيسية: داء السكري النوع الثاني، اعتلال الكلية السكري، معدل الترشيح الكلوي، صيغة MDRD، صيغة CG، صيغة CKD-EPI.

## LISTE DES FIGURES :

FIGURE 1:CLASSIFICATION DU DIABETE SELON L'OMS (7) .....	3
FIGURE 2 : LES INTERACTIONS ENTRE LA GENETIQUE, LES FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX ET LE SYSTEME IMMUNITAIRE LORS DE LA DESTRUCTION AUTO-IMMUN DES CELLULES BETA (9) .....	4
FIGURE 3: HISTOIRE NATURELLE DU DIABETE DE TYPE 01. (9).....	5
FIGURE 4: [L'OBESITE] L'HYPERGLYCEMIE EST LA CONSEQUENCE DE L'INCAPACITE DES CELLULES BETA A PRODUIRE SUFFISAMMENT D'INSULINE POUR COMPENSER L'INSULINO-RESISTANCE DES ORGANES. (10) 5	
FIGURE 5 : PATHOGENESE DU DIABETE TYPE 02 (9).....	6
FIGURE 6 : COMPETITION ENTRE LES ACIDES GRAS ET LE GLUCOSE AU NIVEAU DU MUSCLE. (11).....	7
FIGURE 7 : HISTOIRE NATURELLE DU DIABETE DE TYPE 2. (12).....	8
FIGURE 8 : LES VOIES METABOLIQUES IMPLIQUEES DANS LE DEVELOPPEMENT DES COMPLICATIONS DU DIABETE.....	12
FIGURE 9 : ÉTAPES DE FORMATION DES PROTEINES GLYQUEES. (19).....	13
FIGURE 10 : FORMULES DES HETEROCYCLES AZOTES NEOFORMES LORS DE LA REACTION DE MAILLARD. (19).....	14
FIGURE 11: PHYSIOPATHOLOGIE DE LA NEPHROPATHIE DIABETIQUE. (20).....	15
FIGURE 12 : ÉVOLUTION NATURELLE DE LA NEPHROPATHIE DU DIABETE DE TYPE 2. (26).....	17
FIGURE 13 : PROGRESSION DE LA NEPHROPATHIE DIABETIQUE. (26).....	18
FIGURE 14 : DIFFERENTES THERAPEUTIQUES POUVANT A L' AVENIR FAIRE PARTIE DU TRAITEMENT DE LA NEPHROPATHIE DIABETIQUE. (29) .....	20
FIGURE 15 : LA FONCTION D'UN REIN. (31) .....	21
FIGURE 16 : COUPE FRONTALE D'UN REIN.....	22
FIGURE 17 : SCHEMATISATION D'UN NEPHRON. (33) .....	22
FIGURE 18 : PHYSIOLOGIE DU SYSTEME RENINE-ANGIOTENSINE-ALDOSTERONE (SRAA OU POUR RAAS LES ANGLOPHONES) (35).....	25
FIGURE 19: TUBES HEPARINES ET DES TUBES EDTA.....	31
FIGURE 20: CENTRIFUGEUSE.....	31
FIGURE 21: SELECTRA PROM : .....	32
FIGURE 22: BIO-RAD D10.....	32
FIGURE 23 : BIOSYSTEMS BTS-310.....	33
FIGURE 24: REPARTITIONS DES PATIENTS DIABETIQUES EN FONCTION DE LA TRANCHE D'AGE. ....	41
FIGURE 25 : REPARTITIONS DES PATIENTS DIABETIQUES EN FONCTION DE L' ANCIENNETE DE DIABETE.....	42
FIGURE 26: REPARTITIONS DES PATIENTS DIABETIQUES EN FONCTION LA PRESENCE OU L' ABSENCE DE HTA. ....	42
FIGURE 27 : REPARTITIONS DES PATIENTS DIABETIQUES EN FONCTION DE LA VALEUR D'UREE SANGUINE.....	43



FIGURE 28 : REPARTITIONS DES PATIENTS DIABETIQUES EN FONCTION DE LA VALEUR DE CREATININEMIE DOSEE PAR LA METHODE DE JAFFE. ....	43
FIGURE 29 : REPARTITIONS DES PATIENTS DIABETIQUES EN FONCTION DE LA VALEUR DE CREATININEMIE DOSEE PAR LA REACTION ENZYMATIQUE PAP. ....	44
FIGURE 30 : REPARTITIONS DES PATIENTS DIABETIQUES EN FONCTION DE LA VALEUR DE MICROALBUMINURIE SUR DES URINES FRAICHES. ....	44
FIGURE 31 : REPARTITIONS DES PATIENTS DIABETIQUES EN FONCTION DE LA VALEUR DE HBA1C. ....	45
FIGURE 32 : REPARTITIONS DES PATIENTS DIABETIQUES EN FONCTIONS DE LA VALEUR DU RAPPORT MICROALB/CREATU (MG/G). ....	45
FIGURE 33 : REPARTITIONS DES PATIENTS DIABETIQUES EN FONCTION DE LA FREQUENCE DE L'HBA1C AVEC OU SANS MICROALBUMINURIE. ....	46
FIGURE 34 : REPARTITIONS DES PATIENTS DIABETIQUES EN FONCTIONS DES STADES DE L'INSUFFISANCE RENALE ESTIMEE PAR LA FORMULE DE COCKCROFT ET GAULT (CG). ....	47
FIGURE 35 : REPARTITIONS DES PATIENTS DIABETIQUES EN FONCTIONS DES STADES DE L'INSUFFISANCE RENALE ESTIMEE PAR LA FORMULE MDRD -I. ....	48
FIGURE 36 : REPARTITIONS DES PATIENTS DIABETIQUES EN FONCTIONS DES STADES DE L'INSUFFISANCE RENALE ESTIMEE PAR LA FORMULE MDRD-S. ....	48
FIGURE 37 : REPARTITIONS DES PATIENTS DIABETIQUES EN FONCTIONS DES STADES DE L'INSUFFISANCE RENALE ESTIMEE PAR LA FORMULE CKD-EPI. ....	49
FIGURE 38 : COURBE ROC SELON UN CUT-OFF DE MDRD-S < 90ML/MIN/1,73M2. ....	50
FIGURE 39 : CORRELATION ENTRE LA FORMULE (CKD-EPI) ET LA FORMULE (MDRD-S). ....	51
FIGURE 40 : CORRELATION ENTRE LA FORMULE (MDRD-I) ET LA FORMULE (MDRD-S). ....	52
FIGURE 41 : CORRELATION ENTRE LA FORMULE (CG) ET LA FORMULE (MDRD-S). ....	53
FIGURE 42 : GRAPHE DU RESULTAT DU DOSAGE DE L'HBA1C CHEZ UN PATIENT NON DIABETIQUE. ....	72
FIGURE 43 : GRAPHE DU RESULTAT DU DOSAGE DE L'HBA1C CHEZ UN PATIENT DIABETIQUE. ....	73

## LISTE DES TABLEAUX :

TABLEAU 1: CLASSIFICATION ETIOLOGIQUE DU DIABETE SUCRE ADAPTE DE L'AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, ADA 2000 .....	9
TABLEAU 2 : CRITERES DE DIAGNOSTIC DEFINIS PAR L'ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE (2006) ET ADA (2016).....	10
TABLEAU 3 : NEPHROPATHIE DIABETIQUE: DEFINITION ET RECOMMANDATIONS DE DEPISTAGE. (24).....	16
TABLEAU 4 : LES DIFFERENTS STADES EVOLUTIFS DE LA NEPHROPATHIE DIABETIQUE 1. (25).....	16
TABLEAU 5 : LES DIFFERENTS STADES EVOLUTIFS DE LA NEPHROPATHIE DIABETIQUE 2. (26).....	17
TABLEAU 6 : FACTEURS INFLUENÇANT LA PRODUCTION DE CREATININE. (44) ...	27
TABLEAU 7 : FACTEURS INFLUENÇANT L'ELIMINATION DE LA CREATININE (44).27	
TABLEAU 8 : LA CLASSIFICATION DES STADES D'EVOLUTION DE L'INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE POUR LES FORMULES MDRD-I, CKD-EPI, MDRD-S. (54) .	40
TABLEAU 9 : LA CLASSIFICATION DES STADES D'EVOLUTION DE L'INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE POUR LA FORMULE CG. (55).....	40
TABLEAU 10 : REPARTITIONS DES PATIENTS DIABETIQUES T2 EN FONCTION DE DFG (CG) ET RAPPORT MICROALB/CREAU.....	54
TABLEAU 11 : REPARTITIONS DES PATIENTS DIABETIQUES T2 EN FONCTION DE DFG (MDRD-I) ET RAPPORT MICROALB/CREAU. ....	54
TABLEAU 12 : REPARTITIONS DES PATIENTS DIABETIQUES T2 EN FONCTION DE DFG (CKD-EPI) ET RAPPORT MICROALB/CREAU. ....	55
TABLEAU 13 : REPARTITIONS DES PATIENTS DIABETIQUES T2 EN FONCTION DE DFG (MDRD-S) ET RAPPORT MICROALB/CREAU.....	55
TABLEAU 14 : CARACTERISTIQUES ANTHROPOMETRIQUES DE LA POPULATION D'ETUDE.....	56
TABLEAU 15 : COMPARAISON DES CARACTERISTIQUES BIOLOGIQUES ENTRE LES TEMOINS ET LES SUJETS DIABETIQUES. ....	57
TABLEAU 16 : FREQUENCE DE HBA1C AVEC MICROALBUMINURIE ET SANS MICROALBUMINURIE .....	74
TABLEAU 17 : STRATIFICATION DES STADES D'INSUFFISANCE RENALE SELON LES DIFFERENTES FORMULES D'ESTIMATION DE DFG.....	74
TABLEAU 18 : CARACTERISTIQUES DES DIFFERENTS PARAMETRES DES COURBES ROC PAR LES DIFFERENTES FORMULES D'ESTIMATION DE DFG.....	74
TABLEAU 19 : TABLEAU DE CLASSIFICATION SELON LES RECOMMANDATIONS DE KDIGO 2012.....	75

## LISTE DES ABREVIATIONS :

<b>ADA</b>	American Diabetes Association (Association américaine du diabète)
<b>ADH</b>	Hormone antidiurétique
<b>ADN</b>	Acide désoxyribonucléique
<b>ADP</b>	Adenosine diphosphate
<b>AGE</b>	Advanced glycation end product (Les produits de glycation avancée)
<b>AINS</b>	Anti-inflammatoires non stéroïdiens
<b>ATP</b>	Adenosine triphosphate
<b>AUC</b>	Air under curve
<b>CG</b>	Cockcroft-Gault
<b>CKD-EPI</b>	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
<b>CLBP</b>	Chromatographie Liquide Basse Pression
<b>CLHP</b>	Chromatographie Liquide Haute Performance
<b>CNAS</b>	Caisse nationale des assurances sociales
<b>CrCl</b>	Clairance de la créatinine
<b>DAG</b>	Diacylglycerol
<b>DFG</b>	Débit de filtration glomérulaire
<b>CRP</b>	Protéine C réactive
<b>DT1</b>	Diabète de type 1
<b>DT2</b>	Diabète de type 2
<b>DTPA</b>	Acide diéthylène triamine penta acétique
<b>ECA</b>	Enzyme de conversion de l'angiotensine
<b>EDTA</b>	Acide éthylène-Diamine-tétra-Acétique
<b>EPO</b>	Erythropoïétine
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>HbA1c</b>	Hémoglobine glyquée

<b>HLA</b>	Human leukocyte antigen (les antigènes des leucocytes humains)
<b>HTA</b>	Hypertension artérielle
<b>IDMS</b>	Spectrométrie de masse avec dilution isotopique
<b>IEC</b>	Inhibiteurs de l'enzyme de conversion
<b>IPF</b>	Facteur promoteur de l'insuline
<b>IR</b>	Insuffisance rénale
<b>IRA</b>	Insuffisance rénale aiguë
<b>IRC</b>	Insuffisance rénale chronique
<b>KDIGO</b>	Kidney disease improval global outcomes
<b>MBG</b>	Membrane basale glomérulaire
<b>MDRD-I</b>	Modification of Diet in Renal Disease Initial
<b>MDRD-S</b>	Modification of Diet in Renal Disease standardized
<b>MicroAlb/CréatU</b>	Albumine urinaire/Créatinine urinaire
<b>MODY</b>	Maturity Onset Diabetes of the Young
<b>NAD</b>	Nicotinamide adénine dinucleotide
<b>NADP</b>	Nicotinamide adénosine di nucléotide phosphate
<b>ND</b>	Néphropathie diabétique
<b>OMS</b>	Organisation mondiale de la santé
<b>pH</b>	Potential de l'hydrogène
<b>PKC</b>	Protéine Kinase C
<b>PTH</b>	Parathyroïd hormone
<b>ROC</b>	Receiver operating characteristic
<b>SN</b>	Syndrome néphrotique
<b>SRAA</b>	Système rénine-angiotensine-aldostérone
<b>TCD</b>	Tube contourné distal
<b>TCP</b>	Tube contourné proximal
<b>UDPG</b>	Uridine diphosphoglucose

## Glossaire :

**Angiotensine II** : enzyme participant à la régulation de la pression artérielle

**DFG** : Le débit de filtration glomérulaire est le volume de liquide filtré par le rein par unité de temps. C'est une valeur qui permet de quantifier l'activité du rein.

**Dialyse** : épuration artificielle du sang, fondée sur le principe chimique de la dialyse pratiquée en cas d'insuffisance rénale.

**Erythropoïétine** : hormone favorisant l'érythropoïèse. (Cette substance naturelle, destinée à un usage médical, peut aussi servir de dopant aux sportifs par son effet stimulant sur l'activité musculaire).

**Glomerulosclérose** : désigne toutes les lésions concernant le glomérule, lésions non spécifiques aboutissant à sa lente destruction.

**Glucagon** : hormone sécrétée par les cellules alpha des îlots de Langerhans du pancréas et augmentant la glycémie. Son action est antagoniste de celle de l'insuline.

**Glucose** : Sucre simple s'avérant une des principales sources d'énergie du corps.

**Glycation** : la fixation des molécules de glucose sur des structures moléculaires protéiques par réaction chimique non enzymatique.

**Glycémie** : Taux de glucose dans le sang.

**HbA1c** : l'hémoglobine glyquée, est une valeur biologique utilisée dans le suivi du diabète. Une forme d'hémoglobine, l'hémoglobine A qui circule dans le sang et fixe de façon normale une partie du glucose sanguin.

**Hyperglycémie** : Augmentation du taux de glucose dans le sang au-dessus des valeurs normales (1,26g/L).

**Hypertension** : Augmentation de la tension artérielle au-delà des valeurs normales.

**Hypoglycémie** : Diminution du taux de glucose dans le sang sous les valeurs normales.

**Îlots de Langerhans** : Ensemble des cellules du pancréas responsables de la production d'insuline et de glucagon.

**Insuline** : Hormone sécrétée par le pancréas ayant pour fonction d'abaisser le taux de glucose dans le sang en permettant aux cellules d'utiliser le glucose.

**Insulinodépendant** : Diabète qui nécessite un traitement par injections multiples d'insuline.

**Maladie auto-immune** : est consécutive à une anomalie du système immunitaire conduisant ce dernier à s'attaquer aux composants normaux de l'organisme.

**Microalbuminurie** : correspond à une augmentation faible mais pathologique de l'albumine éliminée dans les urines, non détectable par les moyens cliniques classiques, mais traduisant une néphropathie débutante, c'est à dire un trouble du fonctionnement du rein.

**Rénine** : enzyme sécrétée par une zone du rein située près des glomérules et nommée appareil juxtaglomérulaire.

## Sommaire :

I. Introduction :	1
II. Chapitre : Diabète	3
A. Définition :	3
B. Classification du diabète :	3
1. Le diabète de type 1 :	3
2. Diabète type 2 :	5
a) Pathogenèse du diabète sucré de type 2 :	6
(1) Génétique :	6
(2) Résistance périphérique à l'insuline :	6
(3) La dysfonction des cellules $\beta$ :	8
b) Histoire naturelle du diabète de type 2 :	8
3. Le diabète gestationnel :	8
4. Les autres types particuliers :	9
C. Diagnostic du diabète :	9
D. Complications du diabète :	10
1. Complications métaboliques aiguës :	10
a) Acidocétose diabétique :	10
b) États hyperosmolaires :	10
c) Acidose lactique :	11
d) Hypoglycémie :	11
2. Complications macroangiopathiques :	11
a) Coronaropathie, accidents vasculaires cérébraux, artériopathies périphériques :	11
3. Complications microangiopathiques :	11
a) Rétinopathie :	15
b) Neuropathies :	15
c) Néphropathie diabétique :	16
(1) Histoire naturelle de la néphropathie diabétique :	16
(2) Diagnostic et dépistage :	18
(3) Pronostic :	18
(4) Traitements	19
III. Chapitre : la fonction rénale	21
A. Rappel anatomo-physiologique :	21

1.	Description et fonctionnement des unités fonctionnelles du néphron :.....	22
a)	Les glomérules.....	23
b)	Le tube contourné proximal :.....	23
c)	Anse de Henle :.....	23
d)	Tube contourné distal (TCD) :.....	23
e)	Canal collecteur :.....	24
2.	FONCTIONS ENDOCRINES DU REIN :.....	24
a)	Vitamine D :.....	24
b)	Érythropoïétine (EPO) :.....	24
c)	Système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) :.....	24
B.	L'insuffisance rénale :.....	25
1.	INSUFFISANCE RÉNALE AIGÜE :.....	25
2.	L'INSUFFISANCE RÉNALE CHRONIQUE :.....	26
C.	Exploration de la fonction rénale :.....	26
1.	DÉBIT DE FILTRATION GLOMÉRULAIRE :.....	26
a)	Méthodes d'estimation de la fonction rénale par la créatinine :.....	27
(1)	Clairance urinaire de la créatinine :.....	27
(2)	Estimation du débit de filtration glomérulaire à partir de la créatininémie:.....	28
(a)	Formules d'estimation du débit de filtration glomérulaire dérivées de la créatininémie :.....	28
b)	Estimation du débit de filtration glomérulaire par la cystatine C :.....	29
c)	Mesure du débit de filtration glomérulaire par méthode de référence :.....	29
IV.	Chapitre : matériels et méthodes :.....	31
A.	Matériel :.....	31
1.	Matériel biologique :.....	31
a)	Prélèvement sanguin :.....	31
b)	Prélèvement urinaires :.....	32
2.	Appareillage :.....	32
B.	Méthodes :.....	33
1.	Paramètres biochimiques :.....	33
a)	Dosage de la créatinine :.....	33
(1)	Méthode colorimétrique de Jaffé :.....	33
(2)	Méthode enzymatique créatininémie PAP :.....	35
b)	Dosage de l'urée :.....	36



c) Dosage de l'hémoglobine glyquée :	37
d) Dosage de la microalbuminurie :	38
2. Analyse statistique :	39
V. Chapitre : Résultats et discussions :	41
A. Résultats :	41
1. Caractéristiques de la population étudiée :	41
a) Répartitions des patients diabétiques en fonction de la tranche d'âge :	41
b) Répartitions des patients diabétiques en fonction de l'ancienneté de diabète :	42
c) Répartitions des patients diabétiques en fonction des complications associées (la présence ou l'absence de HTA) :	42
2. Répartitions des patients diabétiques selon les paramètres biochimiques :	43
a) Répartitions des patients diabétiques en fonction de la valeur d'urée sanguine :	43
b) Répartitions des patients diabétiques en fonction de la valeur de créatininémie dosée par la méthode de Jaffé :	43
c) Répartitions des patients diabétiques en fonction de la valeur de créatininémie dosée par la réaction enzymatique PAP :	44
d) Répartitions des patients diabétiques en fonction de la valeur de microalbuminurie sur des urines fraîches :	44
e) Répartitions des patients diabétiques en fonction de la valeur de HbA1c :	45
f) Répartitions des patients diabétiques en fonctions de la valeur du rapport MicroAlb/CréatU (mg/g) :	45
g) Répartitions des patients diabétiques en fonction de la fréquence de l'HbA1c avec ou sans microalbuminurie :	46
3. Répartitions des patients diabétiques en fonctions du débit de filtration glomérulaire (DFG) :	47
a) Répartitions des patients diabétiques en fonctions des stades de l'insuffisance rénale estimée par la formule de Cockcroft et Gault (CG) :	47
b) Répartitions des patients diabétiques en fonctions des stades de l'insuffisance rénale estimée par la formule MDRD -initiale :	48
c) Répartitions des patients diabétiques en fonctions des stades de l'insuffisance rénale estimée par la formule MDRD -Standard :	48
d) Répartitions des patients diabétiques en fonctions des stades de l'insuffisance rénale estimée par la formule CKD-EPI :	49
4. Comparaison entre les différentes formules d'évaluation de la fonction rénale (courbe ROC selon un cut-off de MDRD-S<90mL/min/1,73m2) :	50

5.	Corrélation entre les différentes méthodes d'estimation du débit de filtration glomérulaire chez les sujets diabétiques T2 :	51
a)	Corrélation entre la formule (CKD-EPI) ET la formule (MDRD-S) :	51
b)	Corrélation entre la formule (MDRD-I) ET la formule (MDRD-S) :	52
c)	Corrélation entre la formule (CG) ET la formule (MDRD-S) :	53
6.	Répartitions des patients diabétiques T2 en fonction du Risque relatif composé par le débit de filtration glomérulaire et le rapport MicroAlb/ CréaU (classification KDIGO 2012) :	54
a)	Cas DFG calculé par la formule CG :	54
b)	Cas DFG calculé par la formule MDRD-I :	54
c)	Cas DFG calculé par la formule CKD-EPI:	55
d)	Cas DFG calculé par la formule MDRD-S:	55
7.	Etudes comparatives entre les patients diabétiques et les patients témoins :	56
a)	Comparaison des moyennes des paramètres anthropométriques étudiées :	56
b)	Comparaison de caractéristiques biologiques étudiées :	57
B)	Discussion:	58
VI.	Conclusion :	64
VII.	REFERENCES :	65
VIII.	Les annexes :	71

## I. Introduction :

Par sa fréquence, son caractère ubiquitaire, ses conséquences à long terme et ses coûts de prise en charge, le diabète est un problème de santé publique qui intéresse le monde entier, les pays industrialisés comme les pays émergents. (1)

À l'échelle mondiale, on estime à 422 millions le nombre des adultes qui vivaient avec le diabète en 2014, contre 108 millions en 1980. La prévalence mondiale du diabète (normalisée selon l'âge) a presque doublé depuis 1980, passant de 4,7 à 8,5 % de la population adulte. Ces chiffres reflètent l'augmentation des facteurs de risque associés comme le surpoids et l'obésité. Cette dernière décennie, la prévalence du diabète a progressé plus rapidement dans les pays à revenu faible ou intermédiaire que dans les pays à revenu élevé. (2) Le diabète a provoqué 1,5 million de morts en 2012. Une glycémie supérieure à la normale, qui accroît le risque de maladies cardiovasculaires et d'autres pathologies, a été cause de 2,2 millions de décès supplémentaires. 43% de ces 3,7 millions de décès ont touché des personnes de moins de 70 ans. (2)

Le nombre des diabétiques en Algérie a doublé en l'espace de 15 ans. L'inactivité physique, la mauvaise alimentation, l'obésité et l'hypertension en sont les principales causes. En 2004, la prévalence de cette maladie chronique a été estimée à 8,9% chez la population âgée de 25 à 64 ans. Elle est passée à 14,4% en 2017 chez la population âgée de 18 à 69, alors que chez la population âgée de 35 ans et plus, un diabétique sur deux est méconnu. (3) C'est une maladie qui coûte cher au système de santé et les dépenses sont appelées à augmenter à l'avenir. La Cnas a dépensé plus de 54 milliards de dinars en 2017. (4) La néphropathie diabétique est une des complications microangiopathiques majeures du diabète. C'est la cause la plus fréquente d'insuffisance rénale chronique (IRC) terminale aux États-Unis et en Europe, et de façon préoccupante elle va le devenir en Afrique et dans les pays en voie de développement. C'est également l'une des principales causes d'insuffisance rénale terminale. (5)

Les données totalisées de 54 pays montrent qu'au moins 80% des cas d'insuffisance rénale terminale sont dus au diabète, à l'hypertension ou à un ensemble des deux affections. La proportion des cas d'insuffisance rénale terminale imputable au seul diabète se situent entre 12 et 55 %. L'incidence de l'insuffisance rénale terminale est jusqu'à 10 fois plus élevée chez les adultes atteints de diabète que chez les adultes non diabétiques. (2)

Le dépistage de la néphropathie diabétique est généralement effectué par l'albuminurie et le recours à la clairance de la créatinine. L'objectif de cette étude est d'évaluer la fonction rénale chez nos patients diabétiques T2 par différentes formules utilisant la créatinine, de préciser le stade de la néphropathie diabétique selon les dernières recommandations de KDIGO et de prévenir éventuellement l'aggravation de cette maladie par un dépistage précoce. L'objectif secondaire est de rechercher la mieux adaptée parmi les formules de CG, du MDRD ou du CKD-EPI pour estimer le DFG chez les sujets diabétiques T 2.

**SYNTHESE**  
**BIBLIOGRAPHIQUE**

## II. Chapitre : Diabète

### A. Définition :

Il désigne un groupe de maladies métaboliques d'étiologies diverses, caractérisées par une hyperglycémie chronique résultant d'un défaut de la sécrétion de l'insuline ou de l'action de l'insuline ou de ces deux anomalies associées. (6)

Le diabète est une maladie chronique grave qui se déclare lorsque le pancréas ne produit pas suffisamment d'insuline (hormone régulatrice de la glycémie), ou lorsque l'organisme n'est pas capable d'utiliser efficacement l'insuline qu'il produit. L'hyperglycémie, conséquence courante d'un diabète non maîtrisé, peut, au fil du temps, provoquer de graves lésions cardiaques, vasculaires, oculaires, rénales et nerveuses. (2)

### B. Classification du diabète :

Les données cliniques sont essentielles pour poser le diagnostic étiologique du diabète : âge, poids, antécédents familiaux avec le diabète, maladie auto-immune (surtout thyroïdienne), existence d'un diabète gestationnel, prise de médicaments diabéto-gène, HTA...etc.

**L'ADA et l'OMS classe le diabète en 4 grands types:**

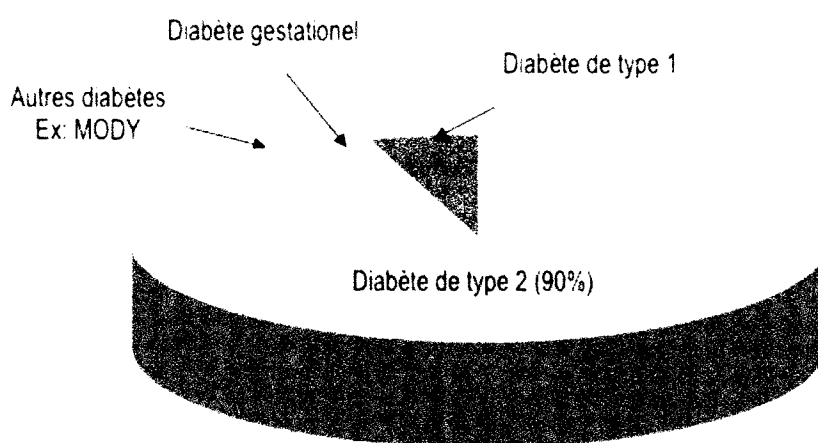


Figure 1: Classification du diabète selon l'OMS (7)

Le terme « pré-diabète » désigne une anomalie de la glycémie à jeun, une intolérance au glucose ou une hémoglobine glyquée (HbA1c) comprise entre 6,0 % et 6,4 %, lesquelles exposent les personnes à un risque élevé de diabète et de complications liées à la maladie. (8)

#### 1. Le diabète de type 1 :

Le diabète de type 1 (précédemment appelé diabète insulino-dépendant ou diabète juvénile) se caractérise par une production insuffisante d'insuline dans l'organisme. (2)

Regroupe le diabète principalement attribuable à la destruction des cellules bêta du pancréas, qui s'accompagne d'une carence en insuline susceptible d'évoluer vers une acidocétose diabétique. Cette forme de diabète comprend les cas attribuables à un processus auto-immun et les cas dont la cause de la destruction des cellules bêta est inconnue. (8)

Les symptômes sont notamment les suivants: émission d'urine et soif excessives, faim constante, perte de poids, altération de la vision et fatigue. (2)

Fondamentalement, pour la constitution du diabète de type 1, il faut:

- une prédisposition immuno-génétique, c'est-à-dire des caractéristiques particulières du système HLA;
- un facteur déclenchant (facteur environnemental);
- ainsi qu'une réaction auto-immune dirigée contre les cellules  $\beta$ , à laquelle participent des lymphocytes T auto-réactifs cytotoxiques, des cytokines et des auto-anticorps. (9)

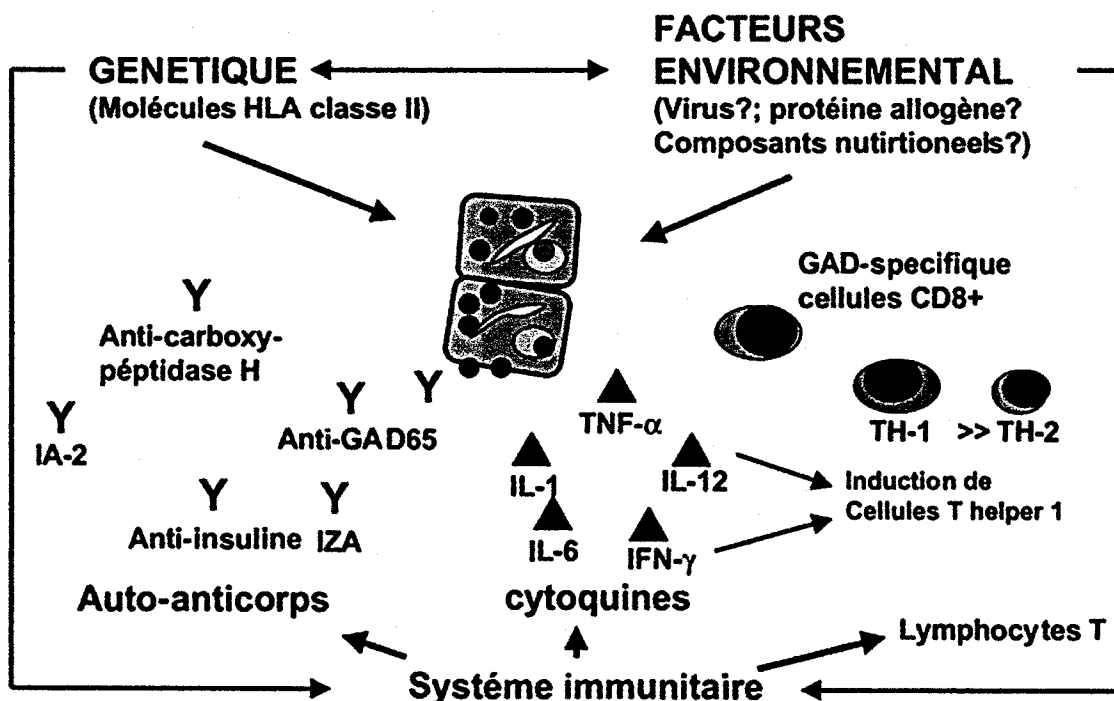


Figure 2 : les interactions entre la génétique, les facteurs environnementaux et le système immunitaire lors de la destruction auto-immune des cellules bêta (9)

On distingue dans la classification de l'American Diabètes Association (ADA) qui fait référence à deux sous-types :

**Le diabète de type 1 auto-immun :** au cours duquel la destruction des cellules B par un processus auto-immun est authentifiée par la présence d'anticorps anticellules d'îlots, anti-insuline, anti-glutamate décarboxylase (GAD), anti-tyrosine phosphatase IA-2 et IA 2 B. Cette forme est fortement associée aux gènes DQA et DQB du système HLA et influencée par les gènes DRB.

Le diabète de type auto-immun peut apparaître à tous les âges, y compris après 70 ans.

**Le diabète de type 1 idiopathique :** (caractérisé par l'absence d'auto-anticorps) correspond à une minorité de sujets. Certains présentent une insulinopénie permanente avec céto-acidose d'origine inconnue. (6)

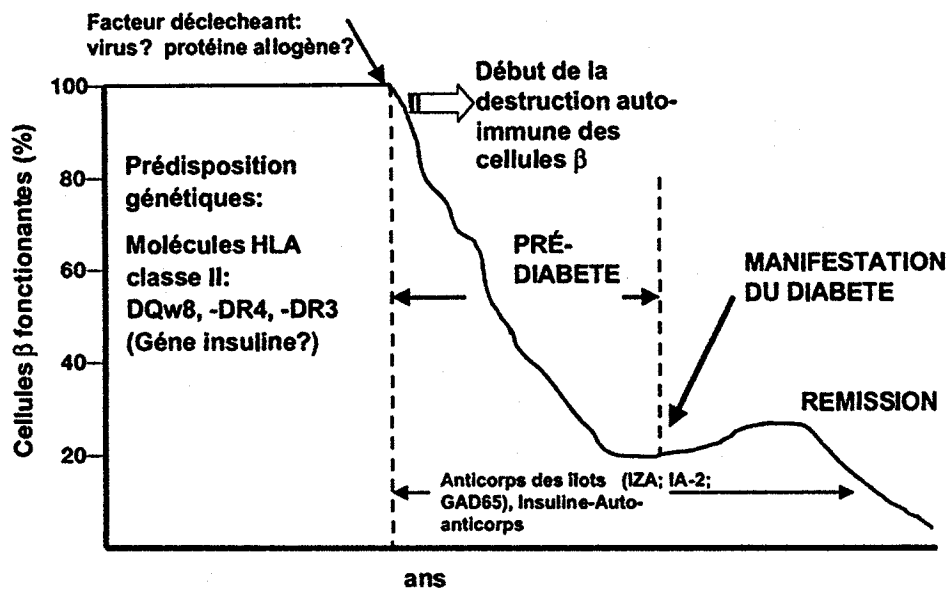


Figure 3: Histoire naturelle du diabète de type 01. (9)

## 2. Diabète type 2 :

Le diabète de type 2 (précédemment appelé diabète non insulino-dépendant ou diabète de l'adulte) résulte de l'utilisation inefficace de l'insuline par l'organisme. (2)

C'est la forme la plus répandue, représentant près de 90 % des formes diagnostiquées de diabètes. L'étiologie de la maladie est complexe, impliquant à la fois, les facteurs génétiques et environnementaux.

L'obésité est le premier facteur de risque de diabète ainsi que l'âge. La maladie surviendrait suite à une production insuffisante en insuline face à une demande accrue de l'organisme causée, elle, par une augmentation de la résistance à l'insuline des tissus cibles de l'insuline tels que le foie, les muscles et le tissu adipeux. (10)

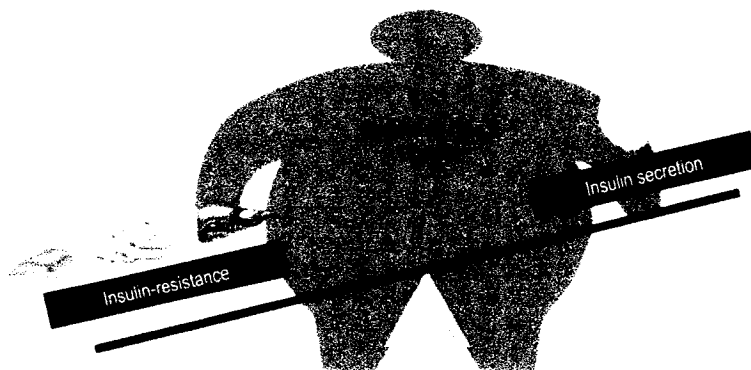


Figure 4: [L'obésité] l'hyperglycémie est la conséquence de l'incapacité des cellules bêta à produire suffisamment d'insuline pour compenser l'insulino-résistance des organes. (10)

a) Pathogenèse du diabète sucré de type 2 :

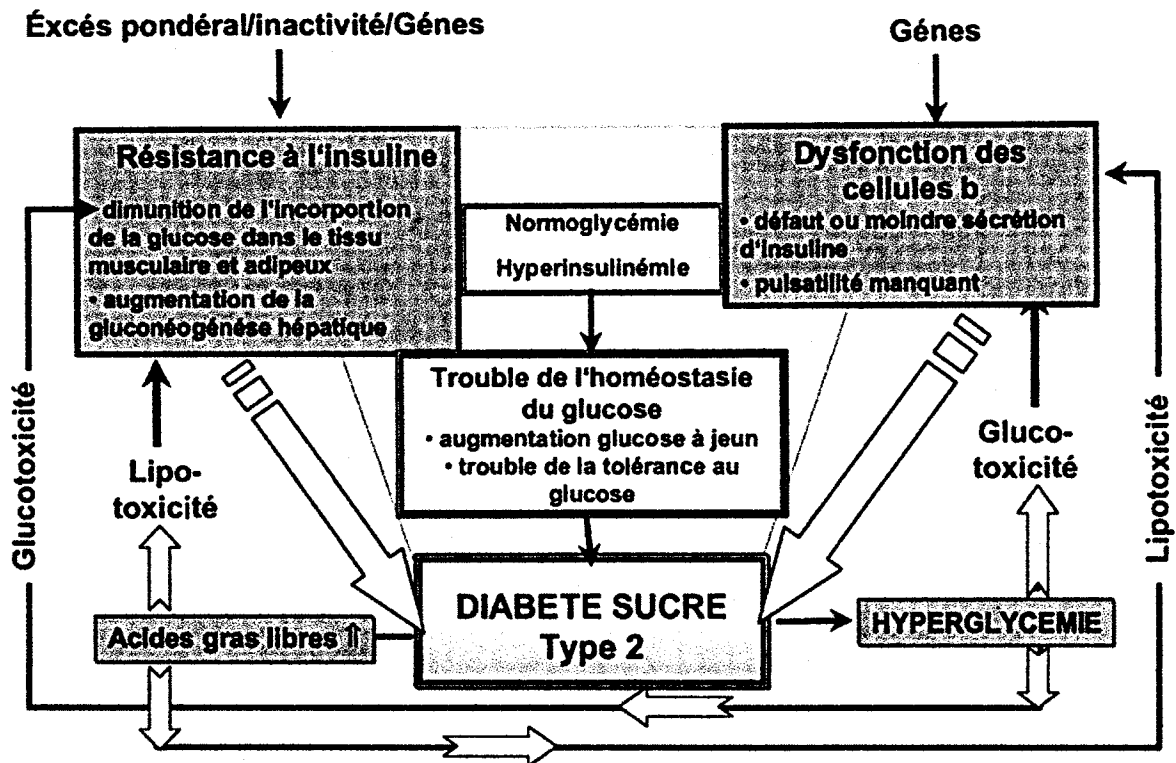


Figure 5 : pathogenèse du diabète type 02 (9)

(1) Génétique :

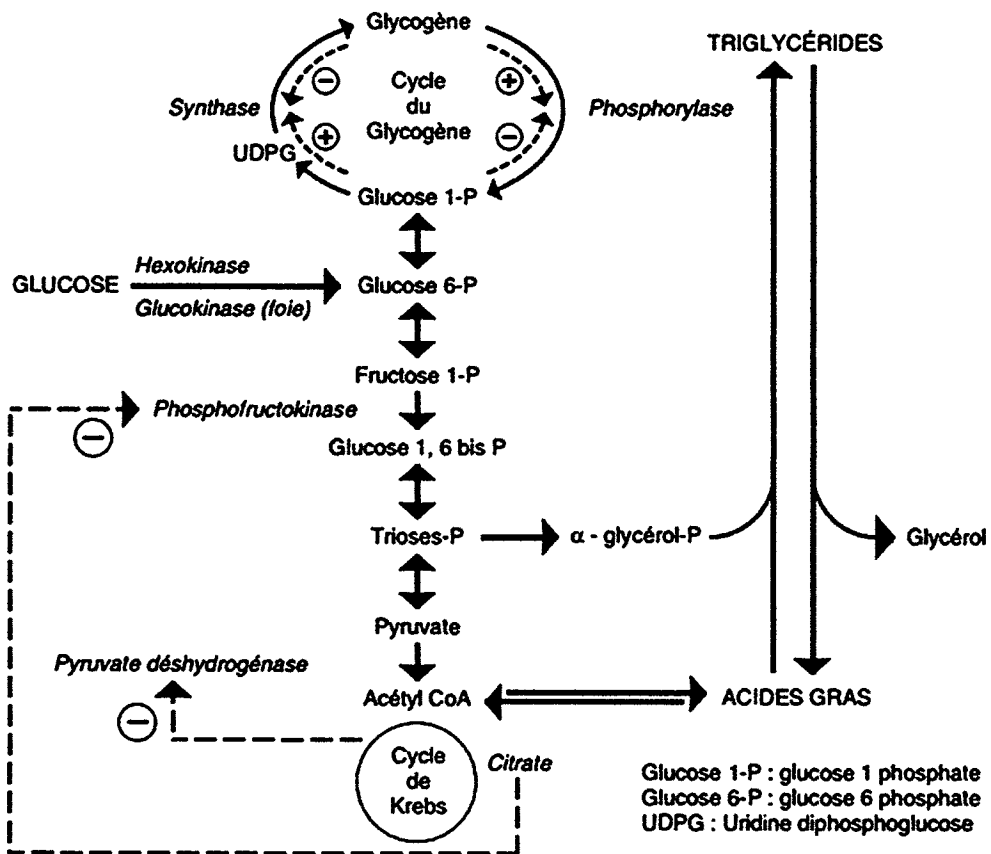
Des facteurs génétiques jouent un rôle significatif dans l'apparition du diabète de type 2. Chez les jumeaux monozygotes, les taux de concordance atteignent jusqu'à 90% pour le diabète de type 2. En effet, en raison de leur prédisposition génétique identique, les jumeaux présentent presque le même risque d'être atteints d'un diabète de type 2, où les circonstances extérieures telles que l'alimentation, le comportement physique et la prise pondérale jouent un rôle important pour que la maladie se manifeste. On admet que le diabète de type 2 se développe sur la base de plusieurs défauts génétiques concomitants (polygénie) et que les défauts génétiques prédisposant à la maladie peuvent eux-mêmes différer d'un diabète de type 2 à un autre diabète de type 2. (9)

(2) Résistance périphérique à l'insuline :

Il existe une résistance à l'insuline lorsqu'une concentration normale d'insuline conduit à une réponse biologique subnormale. L'insuline est une hormone métabolique pléiotrope qui agit dans le métabolisme des hydrates de carbone, protidique et lipidique. Pour ce qui concerne le métabolisme des hydrates de carbone, une insensibilité à l'insuline ne se manifeste pas seulement par une utilisation insuffisante du glucose dans le tissu musculaire et graisseux, mais aussi par une production endogène de glucose augmentée par le foie. Dans le domaine du métabolisme protidique et lipidique, l'insensibilité à l'insuline entraîne une diminution de l'incorporation intracellulaire d'acides aminés et une augmentation du catabolisme lipidique avec une augmentation consécutive d'acides gras libres circulants.



La musculature périphérique (avec le cerveau) appartient aux tissus utilisateurs de glucose les plus significatifs et utilise environ 25% du glucose sanguin indépendamment de l'insuline. L'incorporation de glucose dans la cellule musculaire se fait grâce à un mécanisme de diffusion facilitée par des transporteurs de glucose (GLUT). La principale molécule transporteuse de glucose dans la musculature est l'isoforme GLUT4 indépendante de l'insuline. Les molécules de GLUT4 à l'état de repos sont encastrées dans des micro-vésicules intracellulaires et ne sont amenées à la surface de la cellule que sur un signal insulinique. Dans le diabète de type 2, la translocation de GLUT4 de l'intérieur vers la surface de la cellule est réduite et cette restriction est principalement responsable de la perturbation de l'utilisation du glucose. Cependant, on n'a encore jamais pu jusqu'ici caractériser exactement le défaut moléculaire en cause. A côté de la diminution de l'utilisation périphérique du glucose, une production hépatique de glucose augmentée contribue également à l'hyperglycémie du diabète de type 2. La production hépatique de glucose (glycogénolyse et gluconéogenèse hépatiques) est normalement inactivée par l'insuline. Dans le diabète de type 2 avec résistance à l'insuline, la gluconéogenèse hépatique est insuffisamment supprimée, ce qui se traduit par une glycémie à jeun augmentée. (9)



*L'acétyl CoA produit par l'oxydation mitochondriale des acides gras libres inhibe la pyruvate déshydrogénase, enzyme clé de l'oxydation du glucose dans le cycle de Krebs*

Figure 6 : Compétition entre les acides gras et le glucose au niveau du muscle. (11)

### (3) La dysfonction des cellules $\beta$ :

Le diabète de type 2 ne se caractérise pas seulement par un trouble de la sensibilité périphérique à l'insuline, mais aussi et dans la même mesure par un trouble fonctionnel des cellules  $\beta$ . On admet actuellement que dans le diabète de type 2 il existe au niveau des cellules  $\beta$  elles-mêmes des défauts intrinsèques de la sécrétion et de la production d'insuline, de sorte qu'une sécrétion (supplémentaire) durable d'insuline ne peut pas être maintenue pour surmonter la résistance à l'insuline et qu'il s'ensuit une défaillance progressive de la fonction des cellules  $\beta$ . (9)

#### b) Histoire naturelle du diabète de type 2 :

Les symptômes peuvent être similaires à ceux du diabète de type 1, mais ils sont souvent moins marqués ou absents. Aussi la maladie peut-elle rester non diagnostiquée pendant plusieurs années, jusqu'à ce que des complications existantes soient constatées. Pendant de nombreuses années, le diabète de type 2 n'était observé que chez l'adulte mais il a commencé à toucher les enfants. (2)

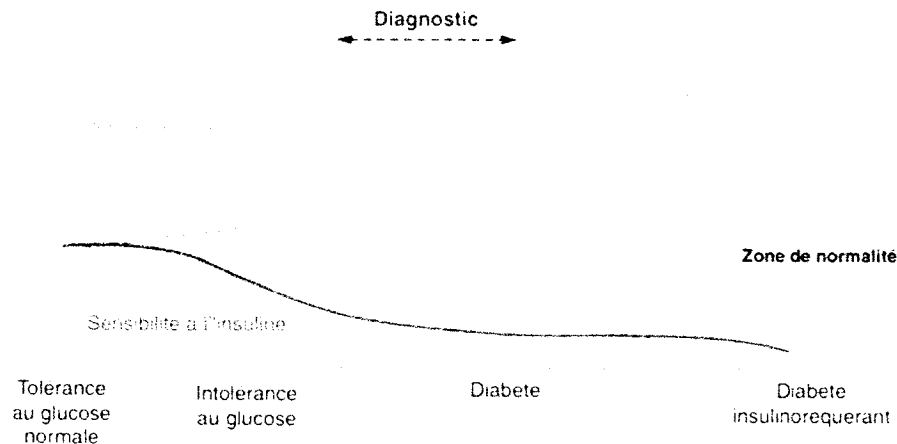


Figure 7 : Histoire naturelle du diabète de type 2. (12)

### 3. Le diabète gestationnel :

Le diabète gestationnel résulte d'une intolérance au glucose qui se manifeste ou est dépistée pour la première fois pendant la grossesse. (8) Il se caractérise par une hyperglycémie, c'est-à-dire une élévation de la teneur en sucre du sang, avec des valeurs supérieures à la normale, mais inférieures à celles posant le diagnostic de diabète, apparaissant pendant la grossesse. Les femmes ayant un diabète gestationnel ont un risque accru de complications pendant la grossesse et à l'accouchement. Leur risque ainsi que celui de leur enfant, d'avoir un diabète de type 2 à un stade ultérieur de leur vie augmente également. Il est très souvent diagnostiqué au cours du dépistage prénatal et non pas suite à des symptômes. (2)

#### 4. Les autres types particuliers :

Comprennent une grande variété de troubles relativement peu courants, surtout des formes de diabète d'origine génétique ou associées à d'autres maladies, ou à l'usage de certains médicaments. (8)

Le diabète peut se déclarer chez les personnes souffrant ou ayant souffert de certaines maladies ou conditions de santé, telles que :

- Maladies pancréatiques (fibrose kystique, cancer, pancréatite, pancréatectomie, etc.)
- Maladies endocriniennes (syndrome de Cushing, acromégalie, hyperthyroïdie, etc.)
- Syndromes génétiques (syndrome de Down, ataxie de Friedreich, syndrome de Turner, etc.)
- Infections virales (rubéole congénitale, cytomégalovirus, etc.) (13)

##### I. Diabète de type 1 (destruction des cellules $\beta$ ) :

A. médiation immunitaire

B. idiopathique

##### II. Diabète de type 2 (association à degrés variables d'un défaut d'action et de sécrétion de l'insuline)

##### III. Autres types spécifiques de diabète :

A. anomalies génétiques de la fonction des cellules  $\beta$  :

1. facteur de transcription nucléaire des hépatocytes (HNF 4 $\alpha$  (MODY 1) :
2. glucokinase (MODY 2)
3. HNF-1 $\alpha$  (MODY 3)
4. facteur promoteur de l'insuline (IPF) 1 (MODY 4)
5. HNF-1 $\beta$  (MODY 5)
6. ADN mitochondrial
7. conversion de la pro-insuline ou de l'insuline

B. anomalies génétiques de l'action de l'insuline :

1. insulino-résistance de type A
2. lepréchaunisme
3. syndrome de Rabson-Mendenhall
4. diabète lipo-atrophique

C. maladies du pancréas exocrine : pancréatite, pancréatectomie, cancer, fibrose kystique, hémochromatose

D. endocrinopathies : acromégalie, syndrome de Cushing, glucagonome, phéochromocytome, hyperthyroïdie, somatostatine, syndrome de Conn

E. induction médicamenteuse ou par une substance chimique : vacor, pentamidine, acide nicotinique, glucocorticoïdes, hormones thyroïdiennes, diazoxide, agonistes  $\beta$ -adrénergiques, thiazidiques, phénytoïne, interféron  $\alpha$ , inhibiteurs des protéases, dozapine,  $\beta$ -bloquants

F. infections : rubéole congénitale, cytomégalovirus, virus coxsackie

G. formes rares de diabète auto-immun : syndrome de l'homme raide, anticorps antirécepteurs à l'insuline

H. autres syndromes génétiques associés parfois au diabète : trisomie 21, syndrome de Klinefelter, syndrome de Turner, syndrome de Wolfram, ataxie de Friedreich, chorée de Huntington, syndrome de Laurence-Moon-Bardet-Biedl, dystrophie myotonique, porphyrie, syndrome de Prader-Willi

##### IV. Diabète gestationnel

Tableau 1: Classification étiologique du diabète sucré adapté de l'American Diabetes Association, ADA 2000. (13)

#### C. Diagnostic du diabète :

Le diabète est défini par une élévation de la glycémie à jeun au-delà de 7 mmol/L (1,26 g/L). Le diagnostic clinique de l'hyperglycémie est réalisé par la mesure de la glycémie plasmatique, mesurée soit à jeun et/ ou au hasard à un moment quelconque de la journée et/ou lors d'une charge orale de glucose (Tableau 03). Depuis 2009, l'HbA1c qui était considérée exclusivement comme un élément de surveillance du diabète, s'est ajoutée comme un critère supplémentaire dans le diagnostic du diabète. (14)

1	<b>Glucose mesuré à jeun* <math>\geq</math> 126 mg/dL (7,0 mmol/L). * à jeun pendant au moins 8 h.</b>
<b>ou</b>	
2	<b>Symptômes d'hyperglycémie : glucose mesuré après le dernier repas <math>\geq</math> 200 mg/dL (11,1 mmol/L). Présence de polyurie, polydipsie et perte de poids inexplicée.</b>
<b>ou</b>	
3	<b>Test hyperglycémie 2 heures après ingestion de 75 gr de glucose (dissous dans l'eau) <math>\geq</math> 200 mg/dL (11,1 mmol/L).</b>
<b>ou</b>	
4	<b>HbA<sub>1c</sub> <math>\geq</math> 6,5 %.</b>

Tableau 2 : Critères de diagnostic définis par l'Organisation Mondiale de la Santé (2006) et ADA (2016).

Cette définition de la maladie par le risque encouru a l'avantage de fixer l'objectif de prévention de la micro-angiopathie rétinienne : moins de 1,26 g/L avant les repas (cela correspond à une HbA<sub>1c</sub> de 6,5 %, valeur en-deçà de laquelle il n'a pas été trouvé d'apparition ou d'aggravation de la micro-angiopathie au cours de l'étude prospective randomisée de Kumamoto). (11)

## **D. Complications du diabète :**

### **1. Complications métaboliques aiguës :**

#### **a) Acidocétose diabétique :**

Elle résulte d'une carence profonde en insuline à l'origine d'une hyperglycémie, responsable d'une déshydratation et d'une augmentation de la lipolyse, le catabolisme des acides gras libres conduisant à une acidose métabolique par excès de production de corps cétoniques. Cette complication peut être révélatrice du diabète de type 1 ou survenir à l'occasion d'une interruption accidentelle ou volontaire du traitement insulinaire ou lors d'une affection intercurrente sévère.

Biologiquement, le tableau associe une hyperglycémie, une acidose métabolique (baisse du pH, effondrement de la réserve alcaline et hypocapnie), des signes d'hémoconcentration et parfois des troubles de la kaliémie qui constituent un critère de gravité de l'acidocétose. (15)

#### **b) États hyperosmolaires :**

Une hyperglycémie majeure sans cétose, à l'origine d'une déshydratation sévère à prédominance intracellulaire, peut révéler un diabète de type 2 ou survenir au décours de l'évolution d'un diabète de type 2, en particulier chez le sujet âgé, à l'occasion d'une affection intercurrente ou d'un traitement favorisant la déshydratation ou traduisant une insulino-résistance (diurétiques,

corticoïdes...). Sur le plan biologique, on relève une hyperglycémie sévère sans cétose, fréquemment associée à une hypernatrémie. (15)

**c) Acidose lactique :**

Il s'agit d'une complication extrêmement rare, dont le pronostic reste gravissime. Elle est susceptible de survenir dans un contexte d'intoxication par la metformine (insuffisance rénale) ou d'une hyperproduction tissulaire d'acide lactique à l'occasion d'une hypoxémie tissulaire chez un diabétique traité par metformine. (15)

**d) Hypoglycémie :**

Il s'agit de la principale complication du traitement par insuline et par sulfamides hypoglycémisants.

L'hypoglycémie (ou faible taux de sucre dans le sang) est définie par l'OMS comme une concentration de glucose ou de sucre dans le sang inférieure à trois millimoles par litre (mmol/l), soit moins de 54 milligrammes par décilitre (mg/dl).

C'est un événement associé à une glycémie plasmatique inférieure ou égale à 3,9 mmol/l. (16)

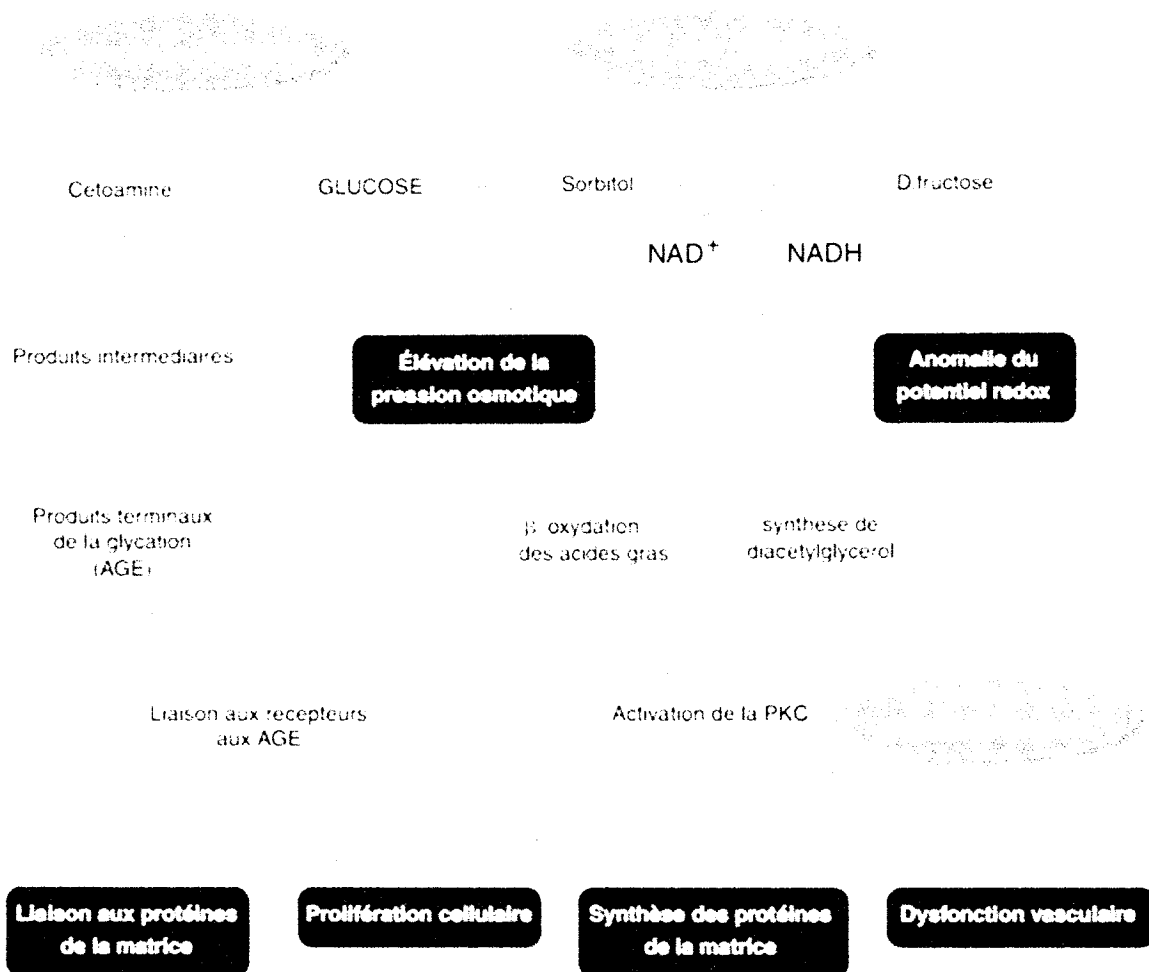
**2. Complications macroangiopathiques :**

**a) Coronaropathie, accidents vasculaires cérébraux, artériopathies périphériques :**

Les accidents cardiovasculaires et neurovasculaires représentent la principale cause de mortalité des diabétiques, en particulier de type 2. Le diabète intervient comme un mécanisme athérogène aux côtés des facteurs majeurs représentés par l'hypertension artérielle, l'hypercholestérolémie et le tabagisme. Il imprime à la maladie vasculaire certaines particularités, à la fois dans son expression clinique et ses modalités évolutives. (17)

**3. Complications microangiopathiques :**

À la différence de la macroangiopathie, l'atteinte des artérioles terminales et des capillaires est considérée comme beaucoup plus spécifique du diabète. Son incidence et sa gravité sont corrélées avec la durée d'évolution du diabète et la sévérité de l'hyperglycémie. (17) Les mécanismes reliant l'hyperglycémie à l'atteinte vasculaire passent par plusieurs voies métaboliques. (Figure8) (17)



Représentation schématique des voies métaboliques impliquées dans le développement des complications du diabète.

Figure 8 : les voies métaboliques impliquées dans le développement des complications du diabète

### Voie des polyols :

En présence d'un excès de glucose, une fraction non oxydée de ce substrat est dirigée vers la voie des polyols. Sous l'effet de l'aldose réductase, le glucose est réduit en sorbitol par le nicotinamide adénosine dinucléotide phosphate (NADPH). Le sorbitol est ensuite oxydé en fructose en présence de NAD<sup>+</sup> par la sorbitol-déshydrogénase. L'accumulation de sorbitol et de fructose, peu diffusibles à travers la membrane cellulaire, a pour conséquences :

- une augmentation de la pression osmotique intracellulaire ;
- une déplétion en myo-inositol responsable d'une perturbation du turnover des phosphoinositides de la membrane et en particulier de la production des seconds messagers, inositol triphosphate et diacylglycérol (DAG) à partir du phosphatidyl-inositol. Le DAG permet l'activation de la protéine kinase C, indispensable à l'activation de la Na<sup>+</sup> /K<sup>+</sup> -ATPase. La diminution de la production de DAG conduit à une réduction de l'activité de la Na<sup>+</sup> /K<sup>+</sup> -ATPase impliquée dans les mouvements de sodium, et dont le rôle est important dans la

conduction

nerveuse

• une augmentation du rapport NADH/NAD<sup>+</sup>, responsable d'une activation de la protéine kinase C via la biosynthèse de novo de diacylglycérol et la production accrue de radicaux libres (rétine, rein, vaisseaux). (18)

### Glycosylation non enzymatique des protéines :

La glycation ou glycosylation non enzymatique des protéines est une réaction covalente qui attache, sans l'intervention d'enzyme, des résidus glucose aux NH<sub>2</sub> libres des protéines. La réaction peut s'effectuer dans le milieu extracellulaire, dépendante exclusivement du glucose, mais également dans le milieu intracellulaire, faisant intervenir d'autres sucres tels que le fructose ou des intermédiaires de la glycolyse comme le glycéraldéhyde 3-phosphate dont la vitesse de glycation est beaucoup plus rapide que le glucose. In vivo, c'est la réaction d'Amadori qui est la principale voie de production des produits de glycation, elle s'effectue en plusieurs étapes : la première étape aboutit à la formation d'une base de Schiff, résultat de la liaison entre le groupement aldéhyde du glucose et le résidu aminé d'une protéine, puis une deuxième étape conduit à la formation de produits de glycation précoce par une réaction d'Amadori. Ces deux premières étapes sont réversibles alors que les étapes ultérieures sont irréversibles. Les composés d'Amadori peuvent réagir entre eux aboutissant aux produits de Maillard ou produits avancés de la glycation (AGE ou *advanced glycation end products*). (18)

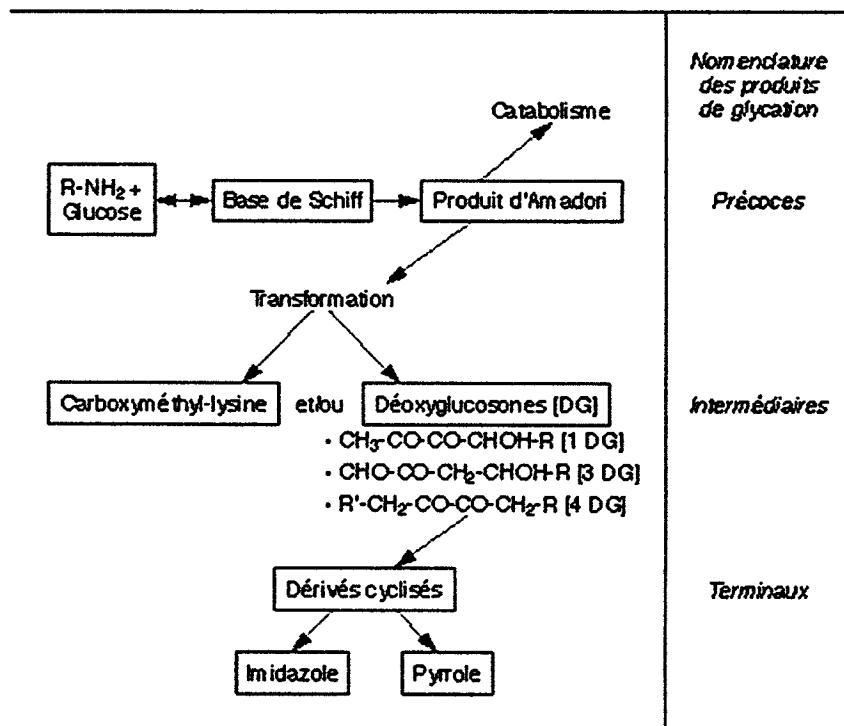


Figure 9 : Étapes de formation des protéines glyquées. (19)

Ces produits, très réactifs, sont responsables d'anomalies via les trois mécanismes suivants :

- L'élévation rapide des AGE à l'intérieur des cellules conduit à l'altération des protéines de fonction.

- Au niveau extracellulaire, ces produits vont altérer les propriétés fonctionnelles des protéines de la matrice extracellulaire, en particulier du collagène. Ces anomalies conduisent à une altération des interactions entre matrices extracellulaires avec augmentation de la perméabilité, retrouvée au niveau du glomérule.
- L'interaction des AGE avec des récepteurs spécifiques induit des modifications dans l'expression de certains gènes qui sont responsables de la production de cytokines (interleukine 1, insulin growth factor 1, tumor necrosis factor ), capables de stimuler la prolifération des cellules mésangiales glomérulaires, des cellules musculaires lisses, d'augmenter la synthèse glomérulaire du collagène, la production et l'activation du NFκB, facteur de transcription régulant l'expression de différents gènes. Les cellules endothéliales expriment également des récepteurs spécifiques .La liaison des AGE au niveau des cellules endothéliales induit des modifications dans les activités procoagulantes: en particulier une diminution de l'activité de la thrombomoduline et une augmentation de facteurs tissulaires qui activent les facteurs de coagulation tels que les facteurs X, IX et VIIa. (18)

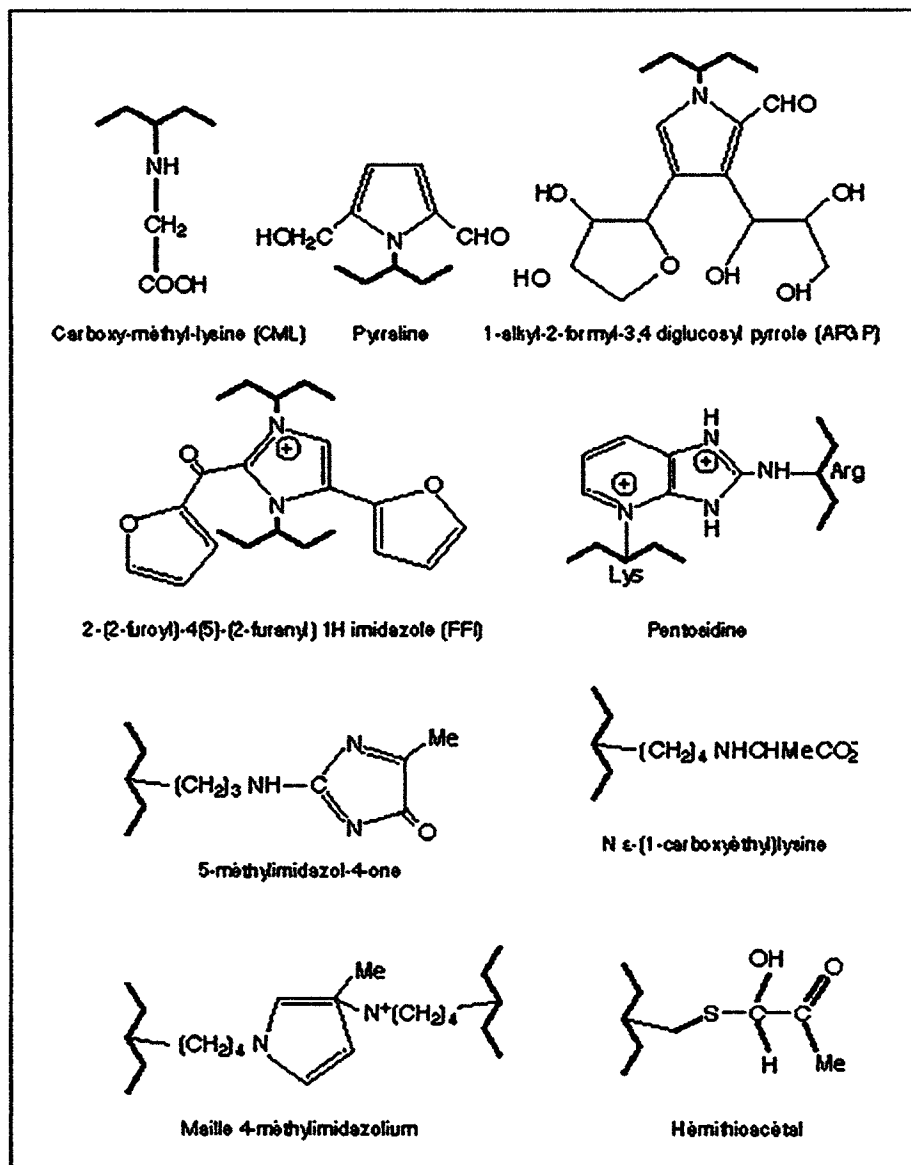


Figure 10 : Formules des hétérocycles azotés néoformés lors de la réaction de Maillard. (19)



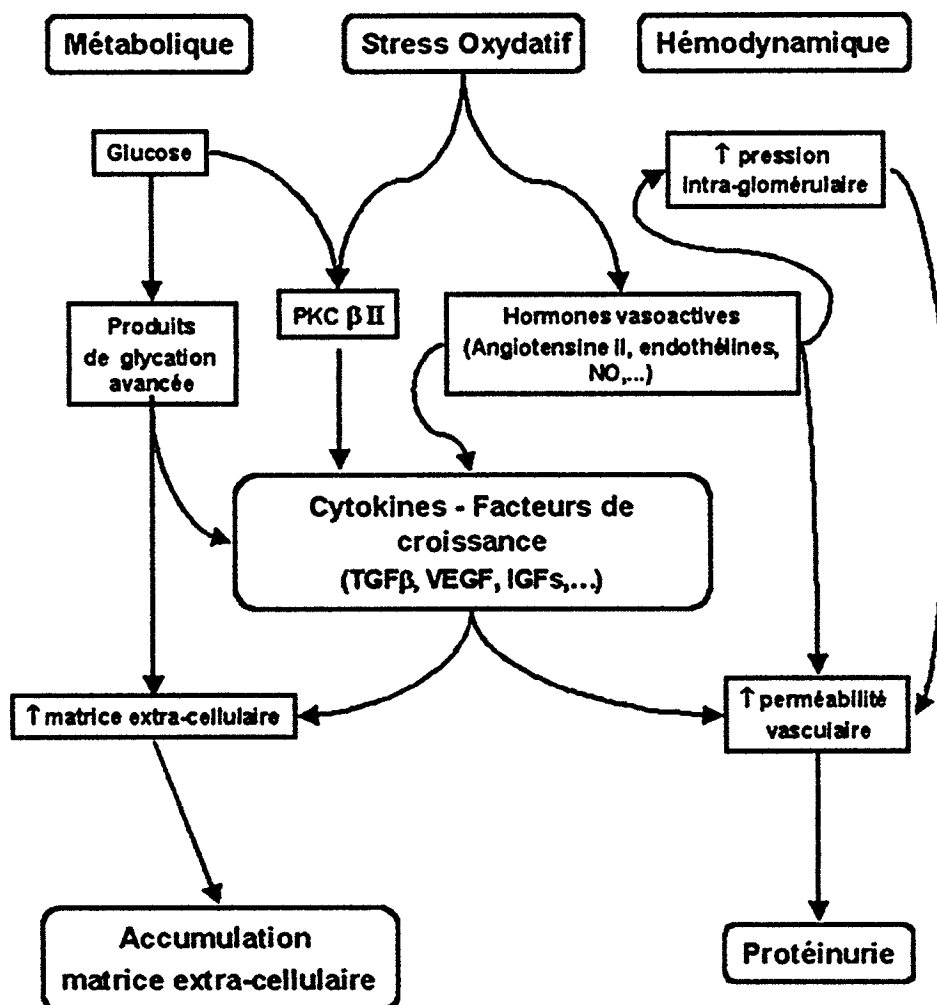


Figure 11: Physiopathologie de la néphropathie diabétique. (20)

### Les modifications hémodynamiques :

Peuvent observer dans la ND, sont caractérisées par une augmentation de la pression intra-glomérulaire, elle-même conséquence d'un déséquilibre entre une vasodilatation de l'artériole afférente et une vasoconstriction de l'artériole efférente. Les médiateurs impliqués dans ces modifications hémodynamiques sont le système rénine-angiotensine. En effet, après activation, ce système a pour effet une action hémodynamique entraînant une hyperfiltration. (21)

#### a) Rétinopathie :

C'est l'une des grandes causes de cécité et de déficience visuelle. Elle est due à des lésions sur les petits vaisseaux sanguins de la rétine entraînant une perte progressive de la vision, voire la cécité. (22)

#### b) Neuropathies :

Les atteintes du système nerveux périphérique observées chez des patients diabétiques semblent répondre à deux mécanismes : l'ischémie résultant de l'atteinte de la microcirculation nerveuse et

les troubles métaboliques résultant de l'hyperglycémie (accumulation de sorbitol, glycation des protéines et stress oxydant). (23)

**c) Néphropathie diabétique :**

La néphropathie diabétique est définie par une atteinte rénale avec protéinurie persistante. (5)

**Macroalbuminurie persistante (excrétion urinaire d'albumine > 300 mg/24 heures), altération du débit de filtration glomérulaire (DFG) en présence d'un diabète**

<b>Outil diagnostique</b>	Spot urinaire avec mesure albuminurie et calcul rapport albuminurie/créatinurie
<b>Timing du dépistage</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cinq ans après le diagnostic en cas de diabète de type 1</li> <li>• Au moment du diagnostic en cas de diabète de type 2</li> </ul>
<b>Suivi</b>	1 x/an si négatif

Tableau 3 : Néphropathie diabétique: définition et recommandations de dépistage. (24)

**(1) Histoire naturelle de la néphropathie diabétique :**

Les 5 stades conventionnels du développement de la néphropathie diabétique, incluant en parallèle les modifications physiopathologiques et la place de l'excrétion urinaire de l'albumine (micro-albuminurie), sont présentés dans les tableaux suivants (25) :

<b>Stade</b>	<b>Caractéristique</b>
<b>Stade 1</b>	Hyperfiltration glomérulaire, réversible
<b>Stade 2</b>	Filtration normale et normo-albuminurie
<b>Stade 3</b>	Microalbuminurie et débit de filtration glomérulaire normal
<b>Stade 4</b>	Protéinurie
<b>Stade 5</b>	Insuffisance rénale chronique avec évolution vers l'insuffisance rénale chronique terminale (diminution du débit de filtration glomérulaire de 10 ml/min/an)

Tableau 4 : Les différents stades évolutifs de la néphropathie diabétique 1. (25)

1	Diagnostic	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypertrophie (gros reins)</li> <li>• Hyperfonction (hyperfiltration glomérulaire)</li> </ul>
2	2-5 ans	Silencieux
		Néphropathie débutante
3	5-10 ans	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Microalbuminurie (30 à 300 mg/24 heures)</li> <li>• Pression artérielle normale-haute</li> </ul>
		Néphropathie avérée
4	10-20 ans	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Protéinurie (albuminurie &gt; 300 mg/24 heures)</li> <li>• HTA chez 75 % des patients</li> <li>• Syndrome néphrotique (SN) dans 10 % des cas</li> <li>• Progression de l'insuffisance rénale</li> </ul>
5	> 20 ans	Insuffisance rénale terminale <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nécessité de dialyse et/ou transplantation rénale (± pancréatique)</li> </ul>

Tableau 5 : Les différents stades évolutifs de la néphropathie diabétique 2. (26)

Il est clair que la manifestation la plus précoce est l'hyperfiltration mais que, cliniquement, elle passe inaperçue à cause de l'absence de marqueur. C'est donc le stade 3, grâce à la microalbuminurie, qui est considéré comme le tournant crucial de la maladie : c'est à ce stade qu'il faut agir par traitement pharmacologique pour ralentir l'évolution voire faire régresser la néphropathie. (21)

En termes d'évolution naturelle, de nouvelles considérations sont à prendre en charge. On sait que pour le diabète de type 1, si l'IRC n'est pas apparue dans les 20 premières années de la maladie, le risque de développement dans les années qui suivent est quasi nul. A contrario, pour le diabète de type 2, le risque de développer une IRC augmente avec la durée du diabète. (21)

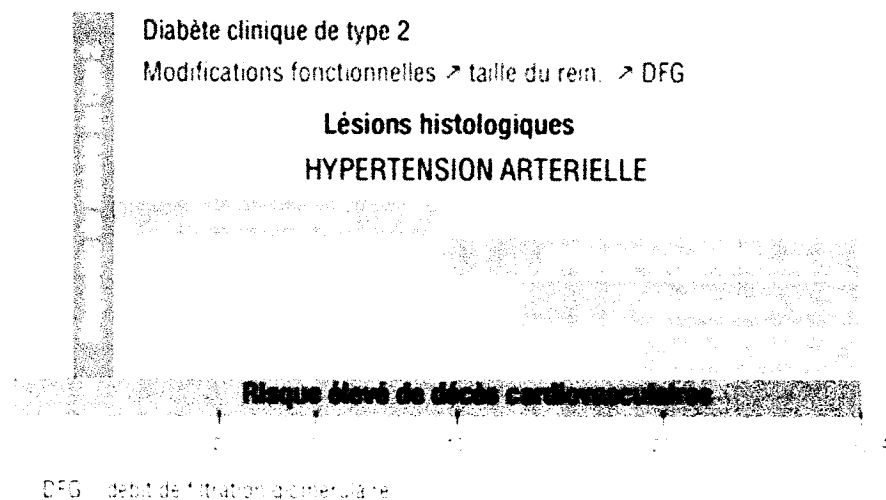


Figure 12 : Évolution naturelle de la néphropathie du diabète de type 2. (26)

### (2) Diagnostic et dépistage :

La première étape est le dosage de l'albuminurie dans un échantillon avec idéalement les premières urines du matin. Le résultat peut être exprimé soit avec la concentration d'albumine urinaire (mg/l), soit avec le rapport albumine/créatinine (mg/g). Une valeur seuil de 20 mg/l d'albuminurie dans des urines récoltées à n'importe quel moment de la journée possède une sensibilité de 100% et une spécificité de 80% pour le diagnostic de microalbuminurie avec comme goldstandard une récolte de 24 heures. Le dépistage doit se dérouler en dehors de conditions qui peuvent augmenter l'excrétion urinaire d'albumine telles qu'une infection, un état fébrile, un exercice physique intense, une hématurie, une hypertension mal contrôlée et une décompensation diabétique ou cardiaque. Tout résultat anormal doit être confirmé par au moins deux dosages supplémentaires sur trois échantillons prélevés, sur une période de trois à six mois.

Bien que le dosage de l'albuminurie soit un élément essentiel du diagnostic de ND, certains patients vont présenter une diminution du débit de filtration glomérulaire (DFG) sans microalbuminurie associée. Ainsi, il convient d'évaluer de façon régulière le DFG tout comme la présence d'une microalbuminurie.

Une biopsie rénale n'est pas nécessaire pour le diagnostic de ND et n'apporte en général pas d'élément supplémentaire pour la prise en charge. Il convient de garder à l'esprit qu'une atteinte rénale non liée au diabète peut également survenir chez le patient diabétique, surtout dans le diabète de type 2, dont l'histoire de la maladie est moins bien identifiable. Il convient alors de procéder à un bilan non invasif, puis en fonction des résultats, de procéder à une biopsie rénale. (24)

### (3) Pronostic :

Il dépend avant tout de la précocité de la prise en charge (dès le stade de microalbuminurie et avant la dégradation de la fonction rénale). Une prise en charge adaptée peut permettre d'arrêter la progression lorsque la néphropathie diabétique est débutante alors qu'au stade de néphropathie diabétique avérée la protéinurie est difficilement contrôlable et, dans la majorité des cas, le traitement proposé ne permet malheureusement que de ralentir l'évolution de la néphropathie vers l'insuffisance rénale. (26)

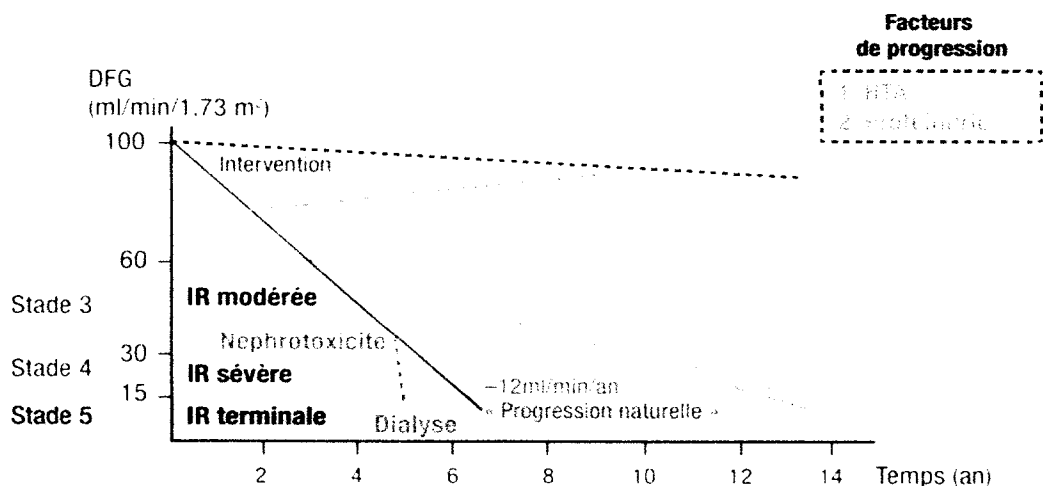


Figure 13 : Progression de la Néphropathie Diabétique. (26)

#### (4) Traitement :

Le traitement de référence nécessite l'équilibre glycémique, la normalisation de la pression artérielle et de la protéinurie en utilisant les agents hypoglycémisants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) de l'angiotensine ou des bloqueurs des récepteurs de l'angiotensine II. (27)

En prévention primaire: recherche de l'équilibre glycémique; maîtrise des facteurs de risque associés, comme le tabagisme et la tension. (28)

Au stade de microalbuminurie : recours aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ou aux sartans ; régime hypoprotidique (0,8 g/kg/jour) ; réduction de la consommation de sel (6 g/jour) ; contrôle de la pression artérielle (inférieure à 140/85 mmHg) et de la glycémie (hémoglobine glyquée [HbA1c] inférieure à 7 %) ; mise en place, suivant le risque cardiovasculaire, d'un traitement hypocholestérolémiant (statines). (28)

Au stade de macroalbuminurie : contrôle tensionnel renforcé (pression artérielle inférieure à 140/85 mmHg) ; association de l'IEC ou du sartan avec un diurétique thiazidique et un inhibiteur calcique. (28)

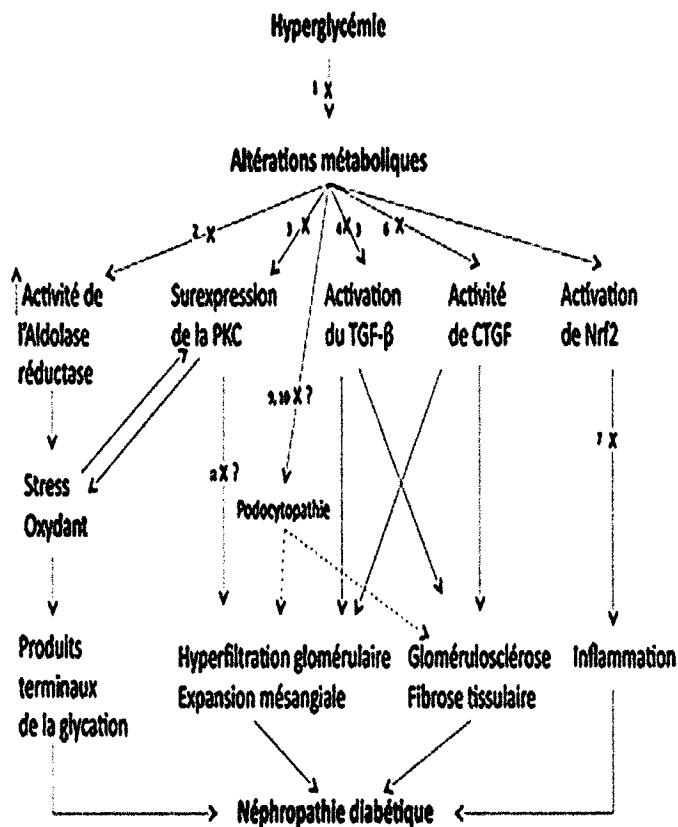
Au stade d'insuffisance rénale : réduction de moitié de la posologie de la metformine dès que le DFG atteint 30-60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> ; les antidiabétiques ayant une autorisation de mise sur le marché dans le cadre d'une insuffisance rénale de stade 4 (insuffisance rénale chronique sévère) sont les alpha-glucosidases, le répaglinide et les inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 ; surveillance renforcée de l'HbA1c (inférieure à 8 % si le DFG est inférieur à 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) ; diminution de l'objectif tensionnel diminué (pression artérielle inférieure à 130 mmHg). (28)

Médicaments et rein : le pharmacien d'officine doit vérifier l'adéquation entre les traitements et le stade de l'insuffisance rénale. (28)

Il doit déconseiller la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) à un patient diabétique. Il importe aussi d'être vigilant lors de la dispensation de produits de contraste iodés dont l'injection peut provoquer une insuffisance rénale aiguë en cas de prise de metformine. Plus la créatinémie du patient est haute, plus le risque est grand. L'administration de l'antidiabétique doit être arrêtée le jour ou la veille de l'examen et reprise quarante-huit heures après accompagnée d'une bonne hydratation. (28)

Depuis 2000, de nouvelles stratégies thérapeutiques ont commencé à émerger, ciblant l'activité biochimique des molécules de glucose sur le tissu rénal. (27)

Bien que certains résultats semblent prometteurs, des études à plus grande échelle sont nécessaires afin de déterminer l'utilité des molécules actuellement en développement dans le traitement de la ND. (27)



Pathogénie de la néphropathie diabétique et futures cibles thérapeutiques potentielles. 1 : transplantation pancréatique. 2 : inhibiteur de l'aldolase réductase. 3 : inhibiteur de la protéine kinase C. 4 : sulodexide. 5 : inhibiteur du transforming growth factor-β. 6 : inhibiteur du connective tissue growth factor. 7 : méthyl bardoxolone. 8 : ocréotide. 9 : ACTH. 10 : vitamine D.

Figure 14 : Différentes thérapeutiques pouvant à l'avenir faire partie du traitement de la néphropathie diabétique. (29)

### III. Chapitre : la fonction rénale.

#### A. Rappel anatomo-physiologique :

Chaque jour, les reins filtrent près de 200L de plasma, excrètent dans l'urine des toxines provenant du foie ainsi que divers déchets métaboliques comme l'urée et des ions en excès, puis ils retournent dans le sang les substances nécessaires au fonctionnement harmonieux de l'organisme. Ils jouent donc un rôle comparable à celui d'une usine d'épuration filtrant les eaux usées d'une ville. Nous pensons rarement à nos reins, sauf si une défaillance entraîne une accumulation de déchets internes dans les liquides de notre organisme. (30)

Les reins normaux assurent trois groupes : une fonction d'élimination des déchets et d'excrétion des produits de dégradation du métabolisme cellulaire et des substances étrangères; une fonction de maintien de la composition du milieu intérieur, donc de maintien de l'homéostasie de l'eau et des électrolytes; une fonction endocrine avec les synthèses de la rénine, de l'érythropoïétine et du calcitriol.

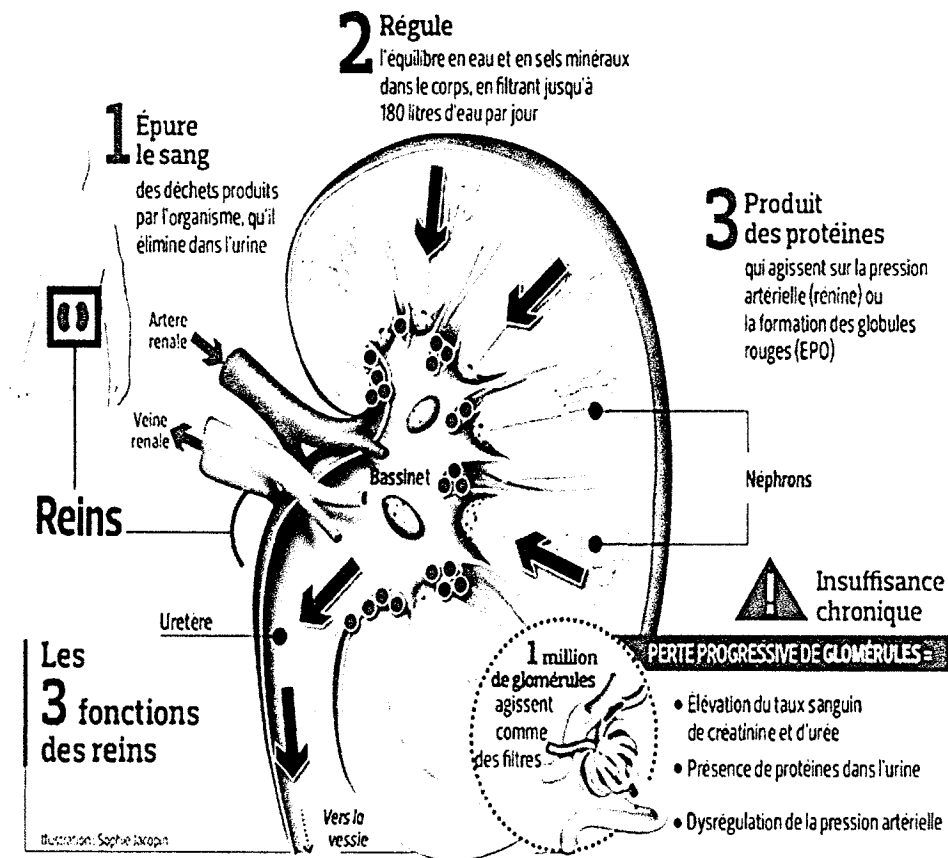


Figure 15 : la fonction d'un rein. (31)

La coupe frontale d'un rein permet de distinguer, sous une capsule fibreuse lisse, le parenchyme rénal, composé d'une partie corticale externe et d'une partie médullaire interne. Anatomie et physiologie humaines. (32)

L'élaboration de l'urine résulte du travail effectué par les néphrons ou unités fonctionnelles qui sont au nombre de 1 à 1,5 million dans chaque rein et ne sont pas strictement identiques (hétérogénéité néphronique). (32)

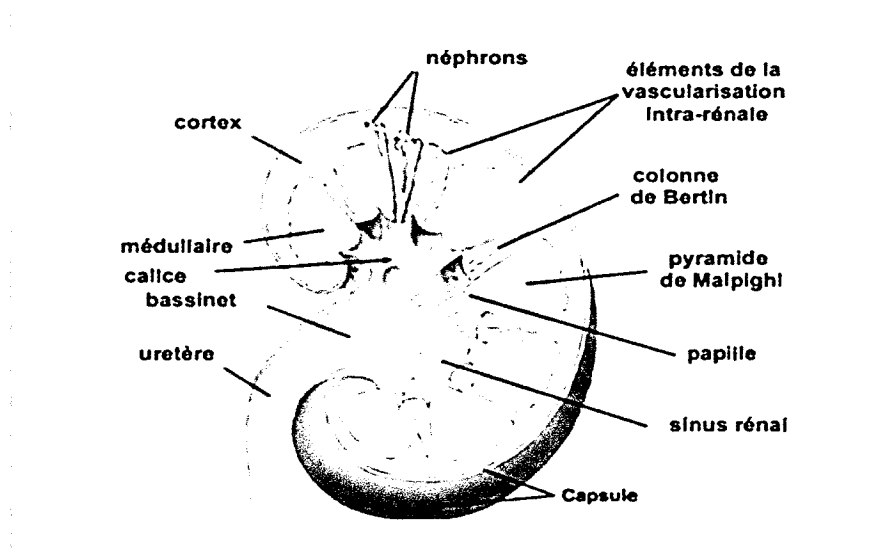


Figure 16 : coupe frontale d'un rein.

### 1. Description et fonctionnement des unités fonctionnelles du néphron :

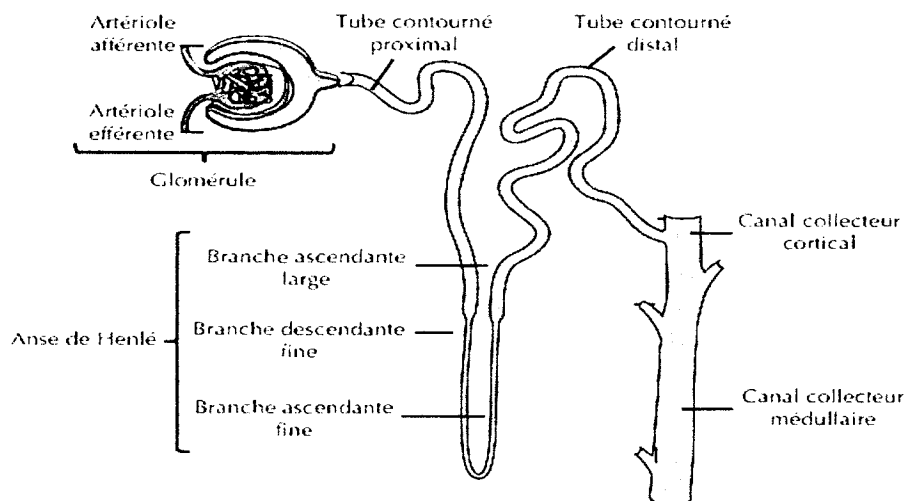


Figure 17 : Schématisation d'un néphron. (33)



### a) Les glomérules

Le glomérule est organisé autour des boucles capillaires et délimité par la capsule de Bowman. La membrane de filtration est constituée des cellules endothéliales qui ont un cytoplasme fenestré, la membrane basale glomérulaire (MBG) et les cellules épithéliales viscérales ou podocytes. Le plasma filtré ayant traversé dans l'ordre ces trois couches arrive dans la chambre urinaire délimitée par la capsule de Bowman comportant une couche de cellules épithéliales pariétales. L'urine primitive entre alors dans le tube contourné proximal (TCP). (34) Une des principales fonctions du glomérule est la filtration qui est sélective selon la taille et la charge des molécules. Le maillage du collagène intraveineux dans la MBG et le diaphragme de fente situé entre les pieds des podocytes sont responsables de la sélection principale liée à la taille. (34)

### b) Le tube contourné proximal :

L'urine primitive commence à subir des modifications qui aboutiront à la formation de l'urine définitive excrétée dans les calices. Environ 2/3 de l'eau filtrée par le glomérule est réabsorbée pendant la traversée du tube proximal, soit près de 120 L/j. 2/3 du Na<sup>+</sup> filtré est également réabsorbé, ce qui définit le caractère iso-osmotique de la réabsorption hydrosodée dans le TCP. Par conséquent, le fluide tubulaire est iso-osmotique au plasma à l'arrivée dans l'anse de Henle. Le glucose est activement et entièrement réabsorbé à ce niveau, sous réserve que la glycémie ne dépasse pas 10 mmol par litre (au-delà, la charge filtrée dépasse la capacité de réabsorption du glucose par le TCP, le transport du glucose étant saturable). Les bicarbonates sont entièrement réabsorbés, de façon couplée au Na, tant que leur concentration plasmatique est inférieure à 27 mmol par litre (transport saturable). (35) La réabsorption du phosphate se fait dans le TCP couplée au Na, et sous le contrôle hormonal de l'hormone parathyroïdienne (phosphaturiante). La réabsorption du Ca<sup>++</sup> à ce niveau est passive, elle suit celle du Na<sup>+</sup> et de l'eau et représente 65 % du calcium filtré. Il y a une forte corrélation entre l'état d'hydratation extracellulaire et la réabsorption de calcium à ce niveau, du fait des variations de transport du sodium. Dans cette partie du néphron, il existe une réabsorption importante d'acide urique, via des transporteurs spécifiques. (35)

### c) Anse de Henle :

Dans ce segment du néphron, il existe réabsorption découplée du Na et de l'eau (réabsorption d'H<sub>2</sub>O sans Na<sup>+</sup> dans la branche descendante et réabsorption active de Na<sup>+</sup> sans H<sub>2</sub>O dans la branche ascendante). Ainsi, à la fin de l'anse de Henle 25 % supplémentaires de la charge filtrée en Na et en H<sub>2</sub>O ont été réabsorbés. Le fluide tubulaire a subi un phénomène de concentration-dilution conduisant à l'établissement d'un gradient de concentration cortico-papillaire interstitiel, nécessaire à la réabsorption d'H<sub>2</sub>O ADH dépendante dans le canal collecteur. Dans l'anse large ascendante de Henle les cations divalents (Ca<sup>++</sup> et Mg<sup>++</sup>) sont réabsorbés par voie paracellulaire (20 % de la charge filtrée). (35)

### d) Tube contourné distal (TCD) :

À l'entrée dans le TCD, le fluide tubulaire est isotonique au plasma. La réabsorption de sodium y est assurée par un co-transport NaCl, inhibé par les diurétiques thiazidiques. Le tube distal étant imperméable à l'eau, l'osmolarité du fluide tubulaire diminue pour atteindre ici sa valeur

minimale, soit 60 mOsmol/L (le TCD est le segment dit de dilution). Dans le tube distal, le  $\text{Ca}^{++}$  est réabsorbé de façon active par voie transcellulaire par le canal épithélial. (35)

**e) Canal collecteur :**

C'est dans cette partie du néphron que se fait l'ajustement final de l'excrétât urinaire aux entrées (fonction d'homéostasie), sous la dépendance de diverses influences hormonales. Ceci concerne la concentration de l'urine (bilan de l'eau), la sécrétion de potassium (bilan du  $\text{K}^+$ ), l'acidification de l'urine (bilan des  $\text{H}^+$ ), et la réabsorption de sodium (bilan du  $\text{Na}^+$ ). (35)

**2. FONCTIONS ENDOCRINES DU REIN :**

De nombreuses substances à activité biologique sont synthétisées dans le rein et exercent un effet soit paracrine (fonctions de transport, d'activités métaboliques, ou de la croissance des cellules rénales) soit systémique (endocrine).

**a) Vitamine D :**

La forme active de la vitamine D [1,25 (OH)  $2^-$  vitamine D<sub>3</sub> ou calcitriol] est produite dans les cellules tubulaires proximales, à partir de son précurseur hépatique, la 25 (OH) vitamine D<sub>3</sub>, sous l'effet de la 1 alpha-hydroxylase. L'activité de cette enzyme est augmentée par la PTH. La forme active de la vitamine D augmente l'absorption digestive et rénale de calcium, et l'absorption intestinale de phosphate. (35)

**b) Érythropoïétine (EPO) :**

Le rein est également responsable de la synthèse d'érythropoïétine (EPO). Cette molécule est essentielle pour la production des érythrocytes et donc le maintien de la masse des érythrocytes du sang. Elle a pour origine essentiellement les fibroblastes péritubulaires du cortex rénal. Sa production est contrôlée au niveau transcriptionnel par l'hypoxie. La réponse à l'EPO commence dès que la concentration d'hémoglobine dans le sang chute au-dessous de 125 g/l, en dehors de toute maladie rénale ou de toute inflammation. La capacité du rein à produire et à sécréter l'EPO se dégrade au fur et à mesure que progresse l'insuffisance rénale. (36)

**c) Système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) :**

La rénine, sécrétée au niveau de l'appareil juxta-glomérulaire en réponse aux variations de la volémie, active par protéolyse l'angiotensinogène circulant d'origine hépatique ; l'enzyme de conversion transforme l'angiotensine I libérée en angiotensine II. (35)

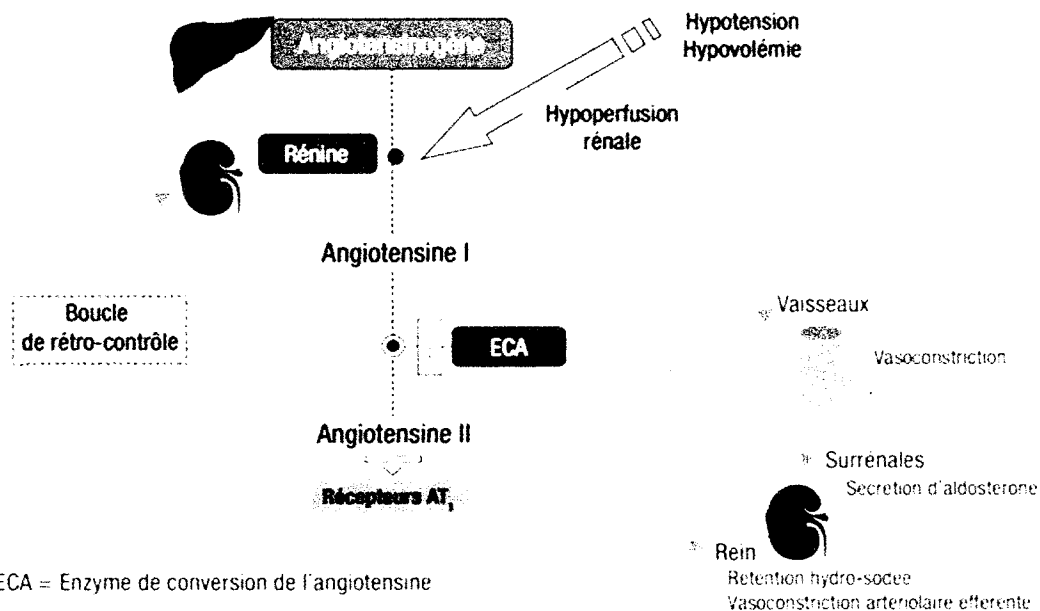


Figure 18 : physiologie du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA ou pour RAAS les anglophones) (35)

L'angiotensine II exerce des effets vasoconstricteurs puissants (via son récepteur AT1) et stimule la sécrétion cortico-surrénalienne d'aldostérone, favorisant la rétention de Na et la sécrétion de K<sup>+</sup> et de H<sup>+</sup>. (35)

## B. L'insuffisance rénale :

Le rein est un organe dont la destruction peut être totalement silencieuse. Il y a plus de trente ans, les néphrologues découvraient les maladies rénales au stade de la destruction complète des reins. Les patients pouvaient décéder subitement d'un trouble du rythme cardiaque lié à l'hyperkaliémie ou à d'autres complications de l'urémie chronique. (37)

L'insuffisance rénale traduit une diminution de la fonction rénale caractérisée par une diminution de la filtration glomérulaire. Tantôt aiguë elle est le plus souvent réversible, tantôt chronique elle correspond à des lésions anatomiques irréversibles du parenchyme rénal. (38)

### 1. INSUFFISANCE RÉNALE AIGUË :

L'insuffisance rénale aiguë se définit par la perte habituellement brutale de tout ou partie des fonctions rénales. La survenue d'une insuffisance rénale aiguë impose d'apprécier le retentissement immédiat sur l'organisme des perturbations métaboliques et hydroélectrolytiques, de s'assurer du caractère aigu de l'insuffisance rénale et de préciser le type d'insuffisance rénale en cause. (39)

L'insuffisance rénale aiguë peut être :

- Fonctionnelle, où le rein sain est placé dans des conditions d'hypoperfusion absolue ou relative telles qu'il ne puisse assurer ses fonctions d'excrétion.
- Obstructive, secondaire à un obstacle des voies urinaires.
- Organique, se caractérisant par une atteinte lésionnelle parenchymateuse. (39)

## **2. L'INSUFFISANCE RÉNALE CHRONIQUE :**

L'insuffisance rénale chronique se définit comme une altération progressive et permanente des fonctions exocrines et endocrines du parenchyme rénal, résultat de lésions anatomiques irréversibles. Ce n'est que lorsque la fonction rénale est amputée de 75 % qu'apparaissent les premières manifestations extrarénales entraînant le syndrome urémique chronique, terme évolutif de la plupart des néphropathies. Fait remarquable, tout au long de l'évolution ou presque, les fonctions d'excrétion restent adaptées aux besoins de l'homéostasie. Cette adaptation explique que certains patients ne soient vus que tardivement au stade ultime de leur maladie. (38)

### **C. Exploration de la fonction rénale :**

L'exploration du rein concerne l'exploration de ses fonctions excrétrices et de ses fonctions endocrines. (40)

L'exploration des fonctions excrétrices rénales tient compte du taux de la créatinine plasmatique (créatininémie) pour mesurer le débit de filtration glomérulaire, seule ou associée avec sa mesure urinaire (créatininurie), ou encore inscrite dans un score (Cockcroft-Gault, MDRD, CKD-EPI). Elle voit aussi l'apparition de nouveaux bio-marqueurs sériques comme la NGAL, qui viendraient supplanter les marqueurs qui n'ont pas vraiment fait surface (cystatine C,  $\beta$ 2-microglobuline...).

Les fonctions tubulaires sont explorées par la mesure de l'osmolalité dans le plasma et les urines, ainsi que par la mesure du pH urinaire et le dosage des ions chlorures urinaires. L'ionogramme urinaire tient toute sa place pour différencier l'insuffisance rénale (IR) organique de l'IR fonctionnelle. (40)

#### **1. DÉBIT DE FILTRATION GLOMÉRULAIRE :**

La fonction rénale correspond au débit de filtration glomérulaire qui s'exprime en millilitre par minute. Le DFG correspond au volume de sang débarrassé des déchets azotés (urée, créatinine, acide urique) par les reins chaque minute. (41)

Le débit de filtration glomérulaire (DFG) est utilisé pour évaluer la fonction rénale. Il varie avec l'âge, le sexe, la taille et même l'alimentation. Le DFG basal est approximativement de 120 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> et 110 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> chez l'homme et la femme respectivement. Quand il est abaissé de façon persistante au-dessous de 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, on parle d'insuffisance rénale chronique (IRC) et quand il chute rapidement, on parle d'insuffisance rénale aiguë (IRA). Il diminue physiologiquement avec l'âge d'environ 0,8 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> par année après l'âge de 30 ans. (42)

Un marqueur de filtration glomérulaire idéal est une molécule qui doit être physiologiquement inerte, non synthétisée, non métabolisée, filtrée librement au niveau du glomérule, et ne subir aucun processus de sécrétion ni de réabsorption le long des tubules rénaux. Ainsi, l'excrétion rénale de cette molécule, sa clairance rénale, est égale au DFG. En pratique, il existe deux types de marqueur de filtration : les marqueurs de filtration exogènes et les marqueurs de filtration endogènes dont la principale utilisée reste la créatinine d'emploi plus aisé en pratique courante. L'utilisation de marqueurs de filtration exogènes représente la méthode de référence pour l'estimation du DFG car leurs propriétés sont très proches de celles d'un marqueur idéal. (43)

a) **Méthodes d'estimation de la fonction rénale par la créatinine :**

La créatinine sérique a été longtemps la référence pour évaluer la fonction rénale. Il s'agit d'une petite molécule (PM 113 Da) issue du catabolisme musculaire qui circule librement dans le sérum et qui est librement filtrée par le glomérule. (44)

Facteur	Effet sur la créatinine sérique
<b>Âge</b>	Diminution
<b>Sexe féminin</b>	Diminution
<b>Race (référence : race blanche)</b>	
Noire	Augmentation
Hispanique	Diminution
Jaune	Diminution
<b>Mode de vie</b>	
Musculation	Augmentation
Amputation	Diminution
Obésité	Pas de modification
<b>Affections chroniques</b>	
Malnutrition, inflammation (cancer, maladies cardiovasculaires, hospitalisation)	Diminution
Maladies neuromusculaires	Diminution
<b>Régime alimentaire</b>	
Type végétarien	Diminution
Type carné	Augmentation
Type protéine végétale ou poisson ou œuf	Pas de modification

Les variations de la masse musculaire sont le principal facteur de la variation de génération de la créatinine.

Tableau 6 : Facteurs influençant la production de créatinine. (44)

Facteur	Effet sur la créatinine sérique
Insuffisance rénale	Augmentation de la sécrétion tubulaire → baisse de la créatinine sérique
Insuffisance rénale	Augmentation de la sécrétion digestive → baisse de la créatinine sérique
Médicaments (cimétidine et triméthoprime)	Diminution de la sécrétion tubulaire → augmentation de la créatinine sérique
Orthostatisme/clinostatisme	Augmentation en orthostatisme
Jour/nuit	Augmentation durant le jour

Tableau 7 : Facteurs influençant l'élimination de la créatinine (44).

(1) **Clairance urinaire de la créatinine :**

Elle mesure la somme des processus de filtration et de sécrétion active qu'aura subi la créatinine. Elle nécessite une prise de sang et une collection urinaire de 24 heures. Elle se base sur la concentration plasmatique et urinaire de la créatinine, le volume urinaire et la durée de collection selon l'équation ci-dessous (43) :

$$CrCl [mL/min] : \frac{\text{créatinine urinaire } [\mu\text{mol/L}] \cdot \text{volume urinaire [mL]}}{\text{créatinine plasma } [\mu\text{mol/L}] \cdot \text{durée de collection [min]}}$$

(2) Estimation du débit de filtration glomérulaire à partir de la créatininémie:

La créatininémie est un marqueur peu sensible de l'insuffisance rénale débutante mais très sensible en cas d'insuffisance rénale avancée. La valeur de créatininémie ne doit plus être utilisée pour estimer quantitativement la fonction rénale. (45)  
Il est ainsi possible d'estimer le débit de filtration glomérulaire à partir de formules utilisant la créatinine plasmatique et des déterminants de la production musculaire de créatinine (âge, sexe, ethnie, poids). (45)

(a) Formules d'estimation du débit de filtration glomérulaire dérivées de la créatininémie :

➤ *Formule de Cockcroft et Gault* (43):

$$\text{Chez l'homme} : \frac{(140 - \text{âge}) \times \text{poids (en kg)}}{0.814 \times \text{créatinine } (\mu\text{mol/L})}$$

$$\text{Chez la femme} : \frac{(140 - \text{âge}) \times \text{poids (en kg)}}{0.814 \times \text{créatinine } (\mu\text{mol/L})} \times 0.85$$

➤ *Formule MDRD(modification of diet in renal disease)* (45) :

$$\text{MDRD} = A \times \frac{[\text{créat P}]}{88.5} - 1.154 \times \text{âge} - 0.203 \times 0.742 (\text{si femme}) \\ \times 1.212 (\text{si Afro-Américain})$$

(MDRD exprimé en millilitres par minute pour 1,73 m<sup>2</sup>, âge en années, concentration plasmatique de créatinine en micromolaires)

Avec A = 186 pour une mesure de créatinine plasmatique non standardisée par méthode spectrométrique,

A = 175 pour une mesure de créatinine plasmatique standardisée par méthode spectrométrique.

➤ *Formule CKD-EPI(chronic kidney disease epidemiology) (créatinine standardisée)* (46):

$$\text{DFG} = A \times \left( \frac{[\text{créatinine}]}{B} \right)^C \times 0.993^{\text{âge}}$$

Si Noir-Africain, femme et [créatinine] ≤ 62 μmol/l : A = 166 ; B = 0,7 ; C = -0,329

Si Noir-Africain, femme et [créatinine] > 62 μmol/l : A = 166 ; B = 0,7 ; C = -1,209

Si Noir-Africain, homme et [créatinine] ≤ 80 μmol/l : A = 163 ; B = 0,9 ; C = -0,411

Si Noir-Africain, homme et [créatinine] > 80 μmol/l : A = 163 ; B = 0,9 ; C = -1,209

Si Caucasien, femme et [créatinine] ≤ 62 μmol/l : A = 144 ; B = 0,7 ; C = -0,329

Si Caucasien, femme et [créatinine] > 62 μmol/l : A = 144 ; B = 0,7 ; C = -1,209

Si Caucasien, homme et [créatinine] ≤ 80 μmol/l : A = 141 ; B = 0,9 ; C = -0,411

Si Caucasien, homme et [créatinine] > 80 μmol/l : A = 141 ; B = 0,9 ; C = -1,209

### **Estimation du débit de filtration glomérulaire par la cystatine C :**

La cystatine C est une petite protéine sérique de 13 kDa dont le comportement rénal pouvait en faire un bon marqueur de la filtration glomérulaire. En effet, cette protéine, produite de façon constante par l'ensemble des cellules nucléées, est librement filtrée par le glomérule puis complètement réabsorbée par les tubes rénaux où elle est catabolisée. Malheureusement, son taux sérique n'est pas influencé que par la filtration glomérulaire. En effet, certaines situations cliniques comme un index de masse corporelle élevé, un tabagisme actif, une CRP élevée, une dysthyroïdie ou un traitement par stéroïdes peuvent modifier son taux sérique. De plus, il semble exister une élimination extrarénale de cystatine C en cas d'insuffisance rénale. Enfin, le dosage de la cystatine C est coûteux et n'a pas fait l'objet d'une calibration. (44)

La  $\beta$ -2-microglobuline a le même comportement rénal que la cystatine C mais pas d'élimination extrarénale même en cas d'insuffisance rénale avancée. Cependant, son taux sérique est influencé par des facteurs extrarénaux comme les infections et les cancers qui élèvent son taux. (44)

Les dosages immunologiques de  $\beta$ -2-microglobuline sont par ailleurs coûteux. La cystatine C et la 2 microglobuline ne doivent pas être utilisés au quotidien pour l'évaluation de la fonction rénale. (44)

### **b) Mesure du débit de filtration glomérulaire par méthode de référence :**

Le DFG est directement mesuré par la détermination de la clairance d'un marqueur exogène (ex : inuline, iohexol,  $^{51}\text{Cr}$ -EDTA,  $^{99}\text{Tc}$ -DTPA, iothalamate) injecté dans l'organisme par voie intraveineuse et dont l'épuration du compartiment sanguin est exclusivement assurée par le rein. Ces techniques de mesure directe du DFG sont considérées comme les méthodes de référence d'évaluation de la fonction rénale. (47)

- *L'inuline* : est un polymère de fructose d'origine végétale (polyfructosane), sa masse moléculaire de 5 kDa et ses propriétés très proches de celles du marqueur exogène idéal en ont fait la méthode de référence («gold standard»). (40)
- *L'iohexol* : est une molécule iodée de 615 Da présentant l'avantage d'être non radioactive, non toxique, facilement quantifiable dans le plasma quelques heures après perfusion IV. (40)
- *Radiopharmaceutiques* : Ce sont des substances idéales en termes de comportement rénal, et avec marquage radioactif. Les principaux radiopharmaceutiques utilisés sont le diéthylène-triamino-penta-acétate marqué au technétium ( $^{99\text{mTc}}$ -DTPA), l'iothalamate marqué à l'iode ( $^{125}\text{I}$ -iothalamate) et l'acide éthylène-diamine-tétraacétique marqué au chrome 51 ( $^{51}\text{Cr}$ -EDTA). Les limites sont celles inhérentes au maniement de produits radioactifs (injection dans un service agréé, contre-indication en cas de grossesse, gestion des produits radioactifs), même si l'irradiation reste faible. (45)

# **PARTIE PRATIQUE**



## IV. Chapitre : matériel et méthodes :

Notre étude a été réalisée au niveau du laboratoire d'analyses médicales Dr BENHELAL à Blida, durant la période du mois de Janvier au mois de Mai 2020. C'est une étude transversale comparative portée sur 154 patients adultes repartis en deux groupes :

1<sup>er</sup> groupe de 120 patients diabétiques de type 2 (58 hommes et 62 femmes).  
2<sup>ème</sup> groupe de 34 patients non diabétiques "témoins" (17hommes et 17 femmes).

### A. Matériel :

#### 1. Matériel biologique :

##### a) Prélèvement sanguin :

Les échantillons de sang ont été prélevés chez les patients diabétiques et les patients témoins à jeûn sur des tubes contenant l'héparine de lithium et des tubes contenant EDTA (Éthylène-diamine-tétra-acétique).

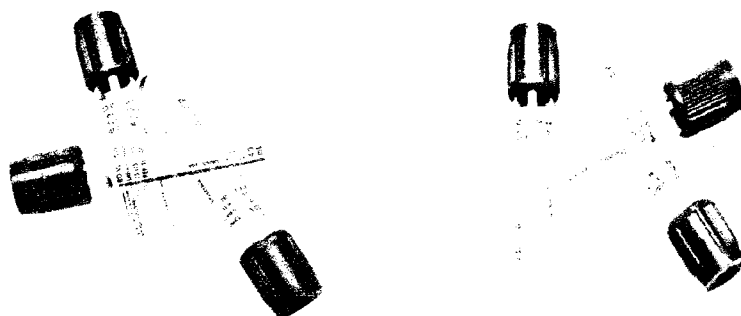


Figure 19: Tubes héparinés et des tubes EDTA.

Les tubes héparinés après centrifugation à 4000 tours/min pendant 10 min ont été utilisés pour les tests biochimiques (créatinine jaffé, créatinine PAP et dosage de l'urée) dans le plasma alors que les tubes contenant l'EDTA permettent le dosage de l'hémoglobine glyquée.

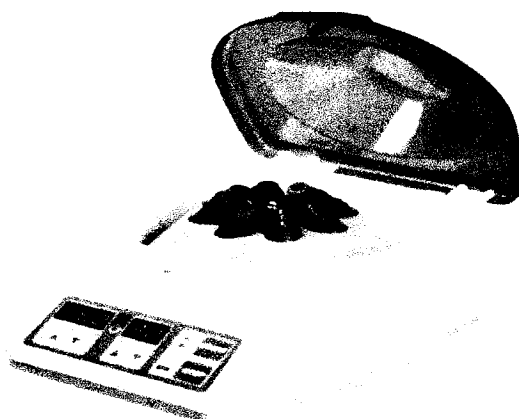


Figure 20: Centrifugeuse

**b) Prélèvement urinaire :**

Les patients ont récolté leurs urines fraîches (les premières urines du matin), dans un pot pour la détermination de la microalbuminurie et la créatininurie.

**2. Appareillage :**

Les analyses biochimiques ont été effectuées sur automate de biochimie clinique (Selectra-ProM) et sur spectrophotomètre (Biosystem BTS 310) :

- Selectra ProM :

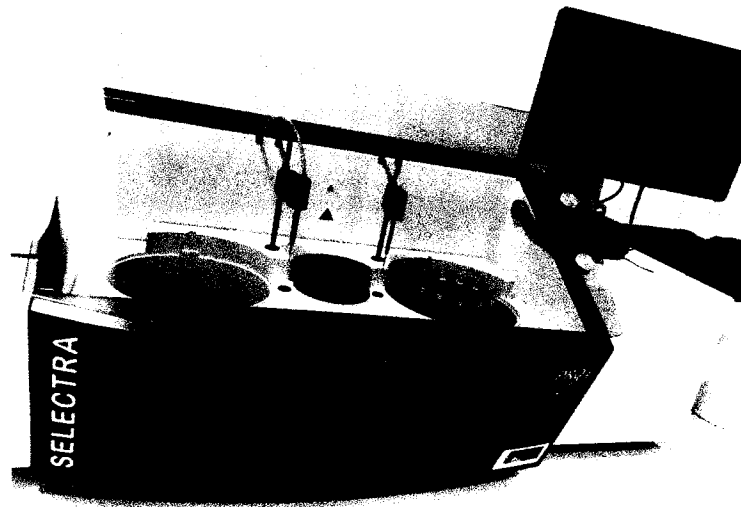


Figure 21: Selectra ProM :

- Bio-Rad D10 :



Figure 22: Bio-Rad D10.

- Spectrophotomètre de type BioSystems BTS-310 :

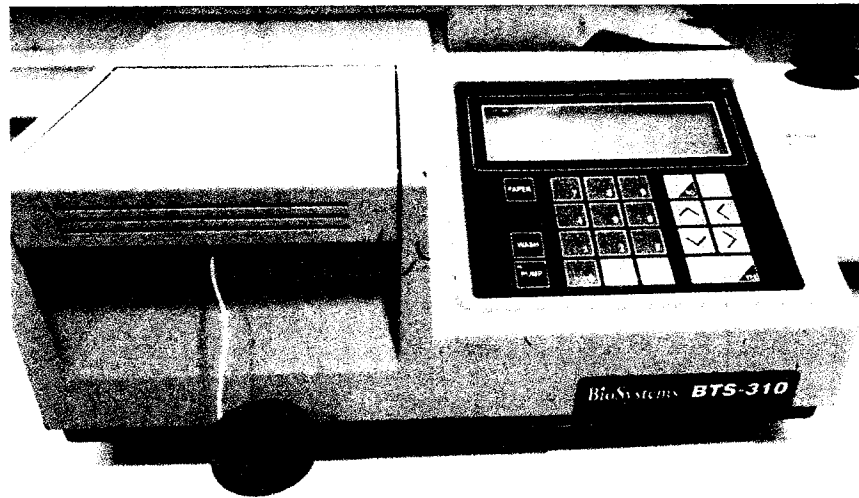


Figure 23 : BioSystems BTS-310.

## B. Méthodes :

Les diabétiques hormis les témoins ont participé à titre individuel à l'élaboration du questionnaire dans lequel ont été consignées les informations qu'ils avaient produites au préalable. (Annexe 01)

Notre population est constituée de 120 patients diabétiques de type 2 (58 hommes et 62 femmes) dont l'âge varie entre 35 - 90 ans (un âge moyen de 60,6 ans  $\pm$  10,3) et un groupe de 34 patients témoins (17 hommes et 17 femmes) âgés entre 25 - 70 ans (un âge moyen de 40.1ans  $\pm$  12)

### 1. Paramètres biochimiques :

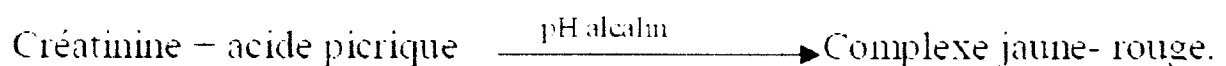
#### a) Dosage de la créatinine :

Le dosage a été effectué pour quantifier la créatinine sanguine, selon les deux méthodes suivantes :

##### (1) Méthode colorimétrique de Jaffé :

➤ Principe de la méthode de dosage :

Dans une solution alcaline, la créatinine présente dans l'échantillon, réagit avec le picrate en milieu alcalin pour donner un complexe coloré ; jaune-rouge.



La vitesse de formation de la coloration est proportionnelle à la concentration en créatinine dans l'échantillon. Elle est mesurée à 505 nm.

Pour le dosage de la créatininurie, diluer les urines 1/50 et suivre les mêmes étapes.

➤ Procédure :

Longueur d'onde : 505 nm.

Trajet optique : 1 cm.

Ratio échantillon/réactif : 1 :10.

Température : 37°C.

Lire contre l'eau distillée.

Réactif de travail (1 volume de R1 + 1 volume de R2)	1000 µL
Echantillon ou standard	100 µL

R1 : Acide picrique

R2 : Hydroxyde de sodium, phosphate disodique

Standart : Créatinine

Mélanger et lire l'absorbance (A1) 10 secondes après l'addition de l'échantillon ou du standard. Exactement 2 minutes après la 1<sup>ère</sup> lecture, lire une seconde fois l'absorbance (A2)

➤ Expression des résultats

Calculer  $\Delta A = A2 - A1$

$$\text{Concentration de la créatinine} = \frac{\Delta A \text{ Echantillon}}{\Delta A \text{ Standart}} \times n$$

$\Delta A$  Echantillon : différence de l'absorbance de l'échantillon.

$\Delta A$  Standard : différence de l'absorbance du standard.

n : Concentration du standard

Facteur de conversion : mg/dL x 88,40 = µmol/L

mg/dL x 10 = mg/L

Limite de la linéarité : jusqu'à 150 mg/L, pour des valeurs supérieures, diluer l'échantillon avec de l'eau distillée.

➤ Valeurs normales :

La créatininémie par méthode de Jaffé (48) :

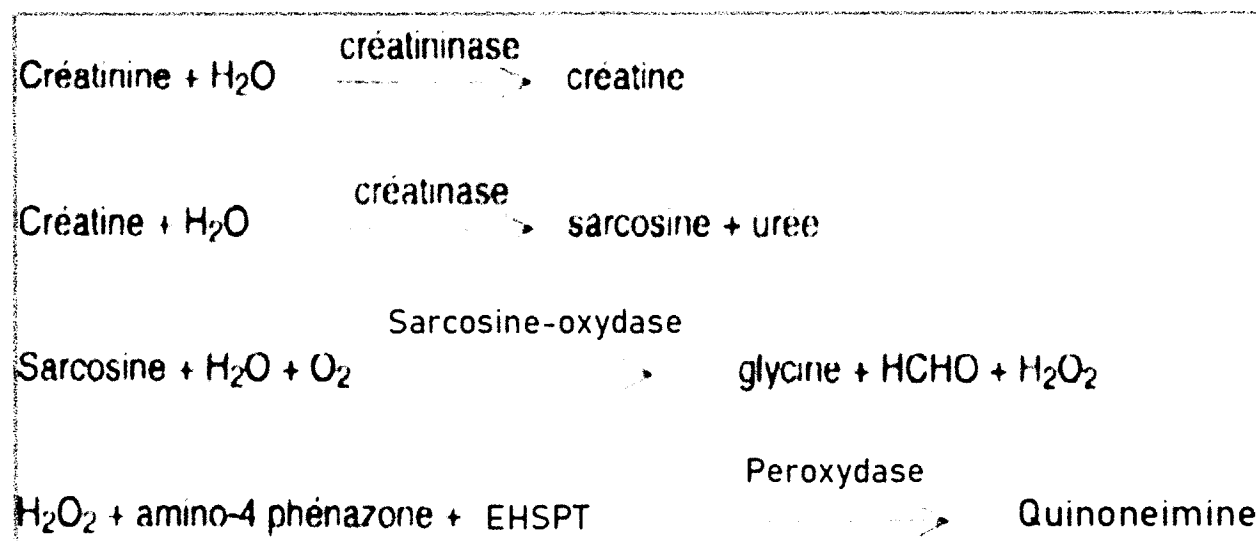
Homme :  
8 – 13 mg/L  
71 – 115  $\mu\text{mol/L}$

Femme :  
6 – 12 mg/L  
53 – 106  $\mu\text{mol/L}$

## (2) Méthode enzymatique créatininémie PAP :

➤ principe de la méthode de dosage :

La méthode la plus répandue, c'est une dégradation enzymatique de la créatinine qui aboutit en fin de chaîne à la production d'eau oxygénée. Cette production d'eau oxygénée est ensuite quantifiée par une dernière réaction enzymatique en utilisant une longueur d'onde de 546 nm.



EHSPT : N-Ethyl-N-(2)-Hydroxy-3-Sulfopropyl-m-toluidine

➤ Procédure :

Longueur d'onde : 546 nm.

Température : 37°C.

Lire contre le blanc réactif

	Blanc	Calibration	Dosage
Réactif R1	210 $\mu\text{L}$	210 $\mu\text{L}$	210 $\mu\text{L}$
Eau distillé	86 $\mu\text{L}$	-	-
Calibrant	-	8,6 $\mu\text{L}$	-
Echantillon	-	-	8,6 $\mu\text{L}$

R1 : Tampon MOPS (pH 7.5), EHSPT, Créatinase, Sarcosine Oxydase, Ascorbate Oxydase

Mélanger, et attendre 4 minutes et 43 secondes, puis ajouter :

Réactif R2	70 $\mu\text{L}$	70 $\mu\text{L}$	70 $\mu\text{L}$
------------	------------------	------------------	------------------

R2 : Tampon MOPS (pH 7.5), Amino-4-Antipyrine, Créatininase, Peroxydase, Azide de sodium

Mélanger et après 103 secondes d'incubation, mesurer la variation d'absorbance ( $\Delta A$ ) pendant 106 secondes

➤ Expression des résultats :

$$\text{Concentration de la créatinine} = \frac{\Delta A \text{ Echantillon}}{\Delta A \text{ Calibrant}} \times n$$

$\Delta A$  Echantillon : différence de l'absorbance de l'échantillon.

$\Delta A$  Calibrant : différence de l'absorbance du calibrant.

n : Concentration du calibrant

Facteur de conversion :  $\text{mg/dL} \times 88,40 = \mu\text{mol/L}$

$\text{mg/dL} \times 10 = \text{mg/L}$

$\text{mg/dL} \times 0,0884 = \text{mmol/L}$

➤ Valeurs normales (49):

Créatininémie par méthode enzymatique (PAP) :

Homme :

7.2 – 11.8 mg/L

54 – 104  $\mu\text{mol/L}$

Femme :

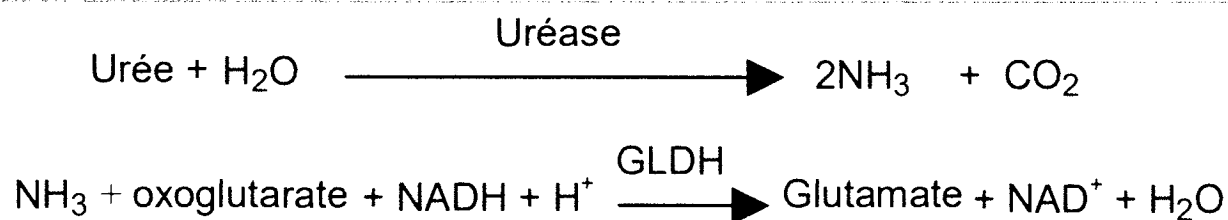
5.5 – 10.2 mg/L

49 – 90  $\mu\text{mol/L}$

### b) Dosage de l'urée

Le dosage s'effectue pour quantifier l'urée dans le sang humain.

-Principe de la méthode de dosage (Méthode enzymatique Cinétique dans le domaine UV) :



GLDH : Glutamate deshydrogénase

➤ Procédure :

Longueur d'onde : 340 nm

Trajet optique : 1 cm

Ratio échantillon/réactif : 1 : 100

Température : 37°C

Lire contre l'eau distillée

Réactif de travail (4 volumes de R1 + 1 volume de R2)	1000 µL
Echantillon	10 µL

R1 : Tampon Tris (pH 7.60), ADP, α-Cétoglutarate, Uréase, GLDH, Azide de Sodium

R2 : NADH, Azide de Sodium

Mélanger et après 30 secondes d'incubation, lire l'absorbance toutes les 30 secondes pendant 90 secondes. Mesurer la variation d'absorbance par minute ( $\Delta A/\text{min}$ )

➤ Expression des résultats :

$$\text{Concentration de l'urée} = \frac{\Delta A/\text{min. Echantillon}}{\Delta A/\text{min. Standard}} \times n$$

$\Delta A/\text{min. Echantillon}$  : absorbance de l'échantillon.

$\Delta A/\text{min. Standard}$  : absorbance du standard.

n : Concentration du standard

Facteur de conversion :  $\text{mg/dL} \times 0,1665 = \text{mmol/L}$

Limite de la linéarité : jusqu'à 2g/L, pour des valeurs supérieures, diluer l'échantillon avec de l'eau distillée.

➤ Valeurs normales (50) :

Adultes (21 – 60 ans) : 0,12 – 0,49 g/L

2.14 – 7.14 mmol/L

Adultes (60 – 90 ans) : 0,17 – 0,49 g/L

2.86 – 8.21 mmol/L

Adultes (>90 ans) : 0,21 – 0,66 g/L

3.57 – 11.07 mmol/L

### c) Dosage de l'hémoglobine glyquée :

L'hémoglobine humaine subit à l'intérieur des globules rouges une réaction chimique non enzymatique avec le glucose et les dérivés sacchariques du glucose (51).

Le taux et l'importance de cette réaction sont dépendants de la concentration moyenne du glucose dans le sang pendant la durée de vie des globules rouges. Il existe plusieurs molécules d'hémoglobine glyquée qui se distinguent selon le site de glycation, le taux d'HbA1c exprimé en pourcentage de l'hémoglobine totale. (51)

➤ Méthode de dosage de l'HbA1c

Le dosage est réalisé par chromatographie d'échange d'ions.

La séparation est fondée sur le fait que la charge nette des hémoglobines glyquées sur l'extrémité N-terminale des chaînes  $\beta$  est plus négative que celle de l'HbA<sub>0</sub>, à pH neutre.

Cette méthode a été mise au point par TRIVELLI en 1971. L'hémolysât est déposé sur une colonne remplie de résines chargées négativement. On élue d'abord les hémoglobines rapides : HbA<sub>1a</sub>, HbA<sub>1b</sub>, HbA<sub>1c</sub> puis la fraction principale HbA<sub>0</sub>.

Le pourcentage de ces différentes fractions est déterminé par mesure spectrophotométrique.

Cette méthode est utilisée dans différentes techniques :

- Chromatographie Liquide Haute Performance (CLHP). De nombreux appareils de CLHP spécialisés pour le dosage de l'HbA<sub>1c</sub> sont commercialisés. Ils utilisent une colonne d'échange ionique et permettent un dosage automatisé.
- Chromatographie Liquide Basse Pression (CLBP). Des systèmes automatisés de CLBP ont également été proposés par différents industriels. D'utilisation réputée moins coûteuse, ces appareils doivent fournir une bonne séparation HbF/HbA<sub>1c</sub>.

➤ Exemple de chromatogrammes obtenus avec la méthode D10 HbA<sub>1c</sub> (annexe 02).

➤ Valeurs normales (52) : 4 – 6 %.

**d) Dosage de la microalbuminurie :**

Le dosage est réalisé par méthode latex-immunoturbidimétrique. C'est une mesure quantitative de l'albumine dans l'urine humaine fraîche.

Les particules de latex contiennent à leur surface des anticorps anti-albumine humaine, en contact avec l'échantillon contenant de l'albumine agglutinent. L'agglutination entraîne une variation d'absorbance proportionnelle à la quantité de l'albumine dans l'urine.

➤ Procédure :

Préparation du réactif du travail : mettre 1 ml de Latex + 4 ml du diluent.

Préparation de l'échantillon : l'urine recueillie pendant 24 heures ou fraîche doit être centrifugée.

Prolonger une bandelette permettant de détecter la présence ou l'absence de protéine dans les urines.

-Si le résultat est négatif, le taux est inférieur à 150 mg/L

-Si le résultat est positif, l'échantillon est dilué au 1/5 avec une solution de NaCl (9g/L) pour avoir une concentration dans les limites de mesure.

Longueur d'onde : 540 nm.



Cuve : trajet optique 1cm.

Température : 37°C.

Ajuster l'appareil au zéro avec l'eau distillée.

Laisser le réactif 5 min dans le bain marie avant l'addition de l'échantillon ou le calibreur.

	Blanc	Calibration	Dosage
Réactif (µL)	1000	1000	1000
Calibreur (µL)	-	7	-
Echantillon (µL)	-	-	7

Mélanger et lire la densité optique A1 immédiatement après l'addition de l'échantillon ou le calibreur. Lire ensuite A2 après 120 secondes après l'addition de l'échantillon ou le calibreur.

➤ Expression des résultats :

$$\text{Concentration de la } \mu\text{alb} = \frac{(A2 - A1) \text{ échantillon}}{(A2 - A1) \text{ calibreur}} \times \text{concentration du calibreur}$$

(A2 – A1) échantillon : différence de l'absorbance de l'échantillon.

(A2 – A1) calibreur : différence de l'absorbance du calibreur.

Limite de la linéarité : jusqu'à 150 mg/L, pour des valeurs supérieures, diluer l'échantillon avec de l'eau distillée.

➤ Valeurs normales (53) :

< 20 mg/L pour les urines fraîches

< 30 mg/24heures pour les urines de 24h

## 2. Analyse statistique :

L'analyse a été effectuée à l'aide des logiciels « Microsoft Excel » et « NCSS statistical Software » NCSS 2020.

La corrélation est un test non paramétrique de Spearman, nous avons utilisé les études des éventuelles associations entre les différents Formule du DFGs.

Nous avons utilisé le test student pour comparer la moyenne de variable de chaque paramètre biochimique entre les différents groupes.

Ce test donne les degrés de signification de p et on dit que la différence est :

-Significative si  $p < 0.05$

-Très significative si  $p < 0.01$

-Hautement significative si  $p < 0.001$

Une courbe ROC (receiver operating characteristic), est un graphique représentant les performances d'un modèle de classification pour tous les seuils de classification. C'est une mesure de la performance d'un classificateur binaire, c'est-à-dire d'un système qui a pour objectif de catégoriser des éléments en deux groupes distincts sur la base d'une ou plusieurs caractéristiques de chacun de ces éléments.

Les calculateurs automatiques de la Société Francophone de Néphrologie, Dialyse et Transplantation (SFNDT) ont été utilisés pour le calcul des DFG par les différentes formules.

La classification des stades d'évolution de l'insuffisance rénale par les différentes formules (CG, MDRD-I, CKD-EPI, MDRD-S) a été effectuée en utilisant les deux tableaux suivants :

Stade	DFG (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Définition
1	≥ 90	Maladie rénale chronique* avec DFG normal ou augmenté
2	entre 60 et 89	Maladie rénale chronique* avec DFG légèrement diminué
3	Stade 3A : entre 45 et 59	Insuffisance rénale chronique modérée
	Stade 3B : entre 30 et 44	
4	entre 15 et 29	Insuffisance rénale chronique sévère
5	< 15	Insuffisance rénale chronique terminale

Tableau 8 : La classification des stades d'évolution de l'insuffisance rénale chronique pour les formules MDRD-I, CKD-EPI, MDRD-S. (54)

\* avec marqueurs d'atteinte rénale : albuminurie, hématurie, leucocyturie, ou anomalies morphologiques ou histologiques, ou marqueurs de dysfonction tubulaire, persistant plus de 3 mois (deux ou trois examens consécutifs).

Stade	Description	Débit de filtration glomérulaire (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )
1	Atteinte rénale avec débit de filtration glomérulaire normal ou augmenté	> 90 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>
2	Débit de filtration glomérulaire diminué à confronter aux données non fonctionnelles	60-90 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>
3	Insuffisance rénale modérée	30-60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>
4	Insuffisance rénale sévère	15-30 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>
5	Insuffisance rénale terminale	< 15 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>

Tableau 9 : La classification des stades d'évolution de l'insuffisance rénale chronique pour la formule CG. (55)

## V. Chapitre : Résultats et discussions :

### A. Résultats :

#### 1. Caractéristiques de la population étudiée :

##### a) Répartitions des patients diabétiques en fonction de la tranche d'âge :

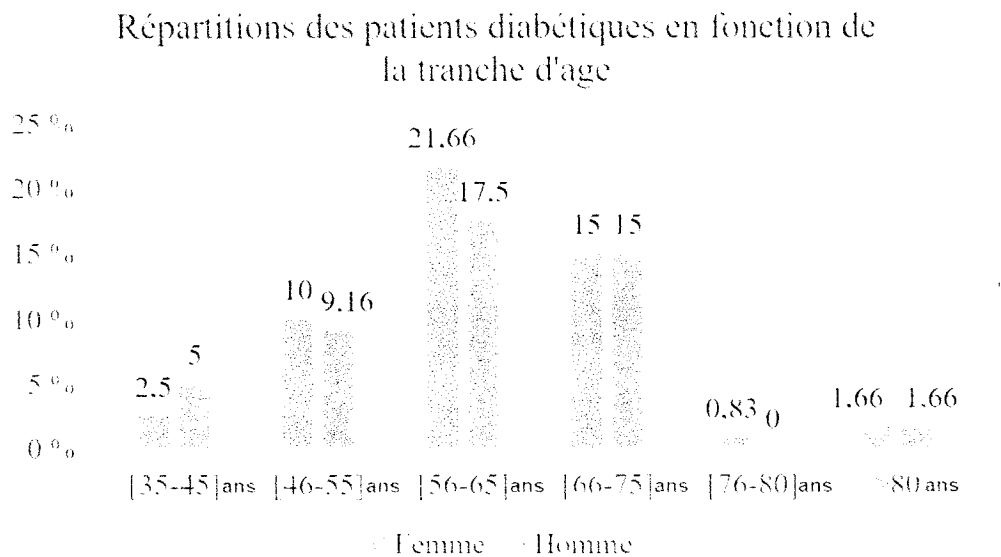


Figure 24: Répartitions des patients diabétiques en fonction de la tranche d'âge.

Les résultats représentés par le graphe ci-dessus montrent que le diabète de type 2 est plus fréquent pour la tranche d'âge comprise entre 56 et 65 ans et moins fréquent chez les malades de plus de 76 ans. Le graphe ressort une prédominance féminine dans la tranche d'âge la plus touchée.

**b) Répartitions des patients diabétiques en fonction de l'ancienneté de diabète :**

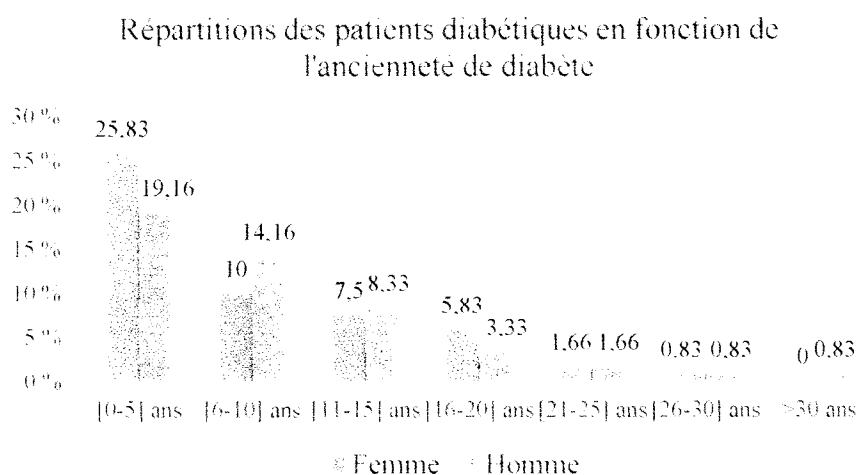


Figure 25 : Répartitions des patients diabétiques en fonction de l'ancienneté de diabète.

Les résultats représentés par le graphe ci-dessus montrent que 44,99% des malades souffrant de diabète depuis 5 ans, suivis par 24,16 % des diabétiques entre 6 et 10ans et seulement 5,81% vivant avec le diabète après les 20 ans.

**c) Répartitions des patients diabétiques en fonction des complications associées (la présence ou l'absence de HTA) :**

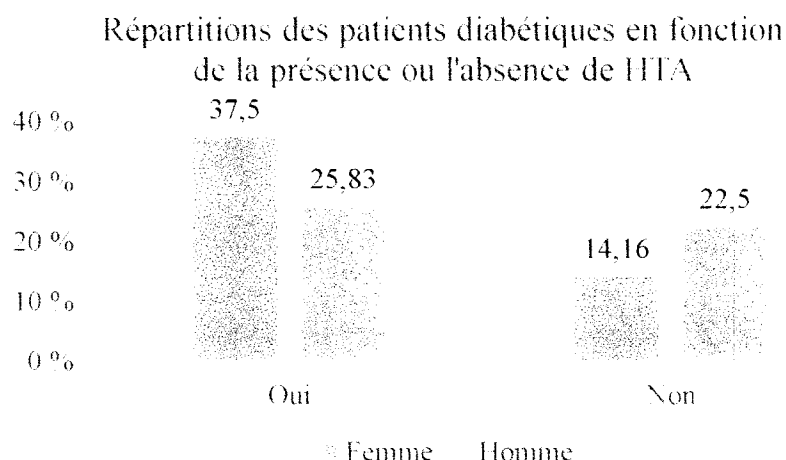


Figure 26: Répartitions des patients diabétiques en fonction la présence ou l'absence de HTA.

Les résultats représentés par le graphe ci-dessus montrent que plus de la moitié de nos patients diabétiques sont hypertendus (63,33%).les femmes sont les plus touchées avec un pourcentage de 37,5%.

## 2. Répartitions des patients diabétiques selon les paramètres biochimiques :

### a) Répartitions des patients diabétiques en fonction de la valeur d'urée sanguine :

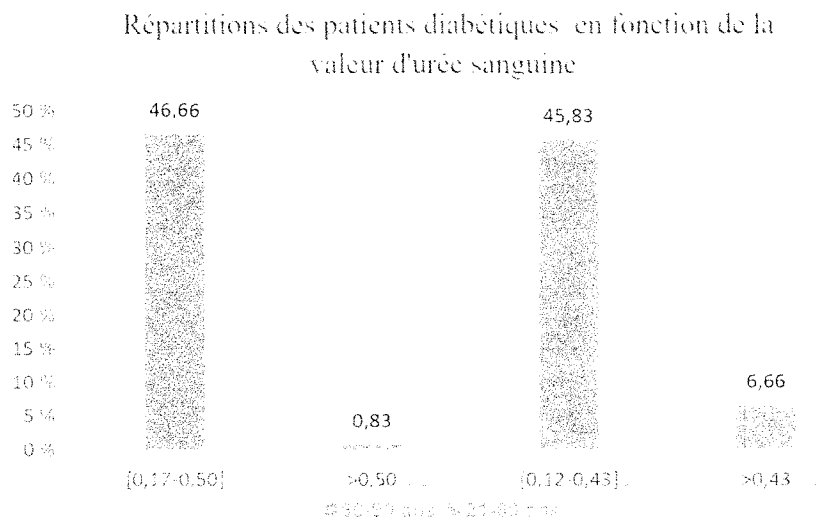


Figure 27 : Répartitions des patients diabétiques en fonction de la valeur d'urée sanguine.

Les résultats représentés par le graphe ci-dessus montrent que 92,49% de nos patients diabétiques présentent un taux d'urée sanguine normal.

### b) Répartitions des patients diabétiques en fonction de la valeur de créatinémie dosée par la méthode de Jaffé :

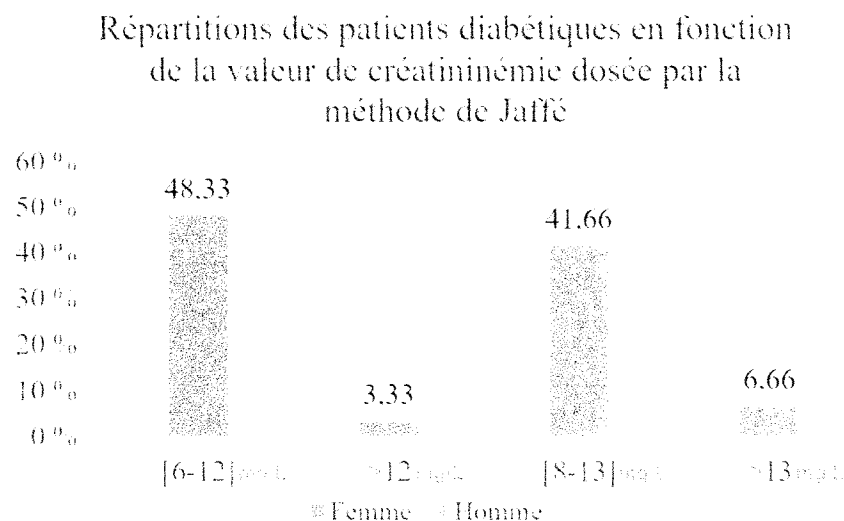


Figure 28 : Répartitions des patients diabétiques en fonction de la valeur de créatinémie dosée par la méthode de Jaffé.

Les résultats représentés par le graphe ci-dessus montrent que 90% de nos patients diabétiques présentent un taux de créatinine sanguine, dosée par la méthode de Jaffé, normal.

**c) Répartitions des patients diabétiques en fonction de la valeur de créatininémie dosée par la réaction enzymatique PAP :**

Répartitions des patients diabétiques en fonction de la valeur de Créatininémie par réaction de PAP

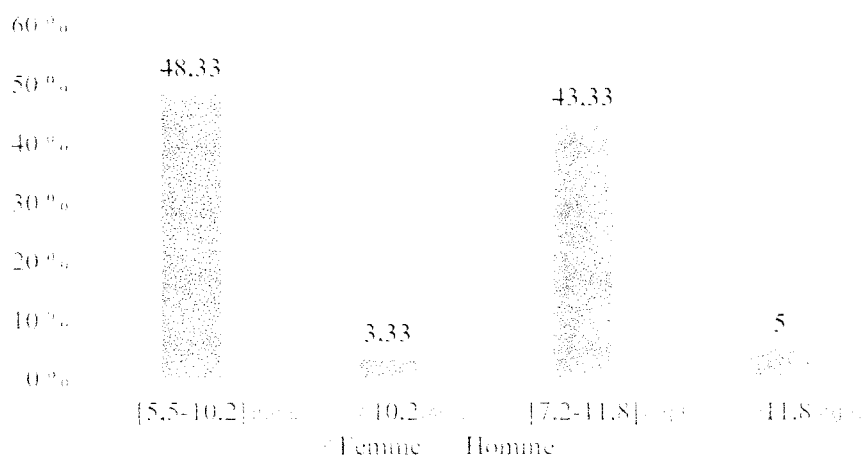


Figure 29 : Répartitions des patients diabétiques en fonction de la valeur de créatininémie dosée par la réaction enzymatique PAP.

Les résultats représentés par le graphe ci-dessus montrent que 91,66% de nos patients diabétiques présentent un taux de créatinine sanguine, dosée par la méthode PAP, normal et seulement 8,33% présentent un taux supérieur aux normes.

**d) Répartitions des patients diabétiques en fonction de la valeur de microalbuminurie sur des urines fraîches :**

Répartitions des patients en fonction de la valeur de MicroAlbuminurie

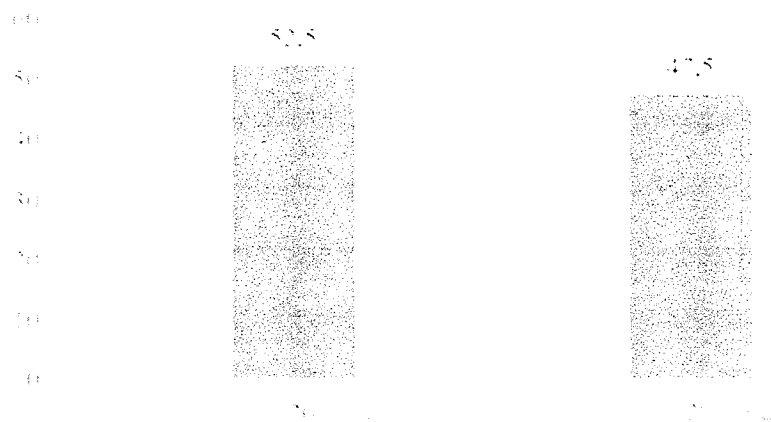


Figure 30 : Répartitions des patients diabétiques en fonction de la valeur de microalbuminurie sur des urines fraîches.

Les résultats représentés par le graphe ci-dessus montrent que 47,5% de nos patients présentent un taux de microalbuminurie supérieur aux normes.

**e) Répartitions des patients diabétiques en fonction de la valeur de HbA1c :**

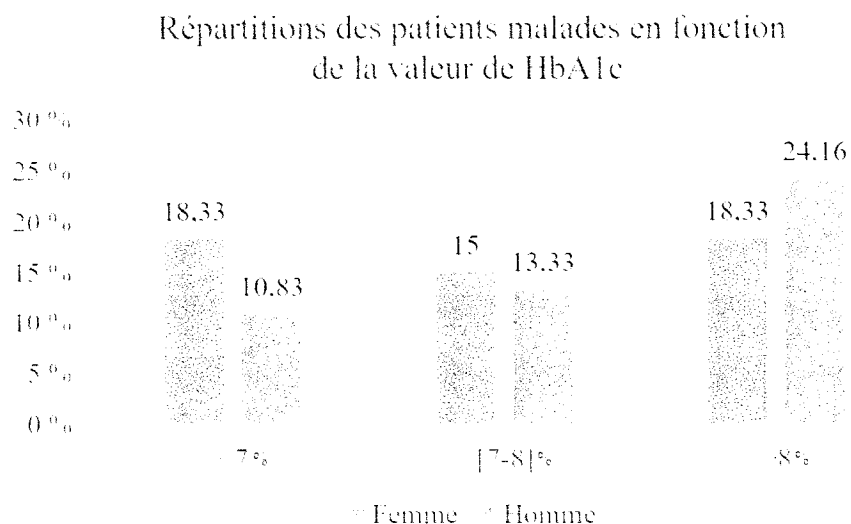


Figure 31 : Répartitions des patients diabétiques en fonction de la valeur de HbA1c.

Les résultats représentés par le graphe ci-dessus montrent que 70,82% de nos patients diabétiques présentent un taux d'HbA1c supérieur ou égal à 7% et seulement 29,16% de nos patients présentent un taux inférieur à 7%.

**f) Répartitions des patients diabétiques en fonctions de la valeur du rapport MicroAlb/ CréatU (mg/g) :**

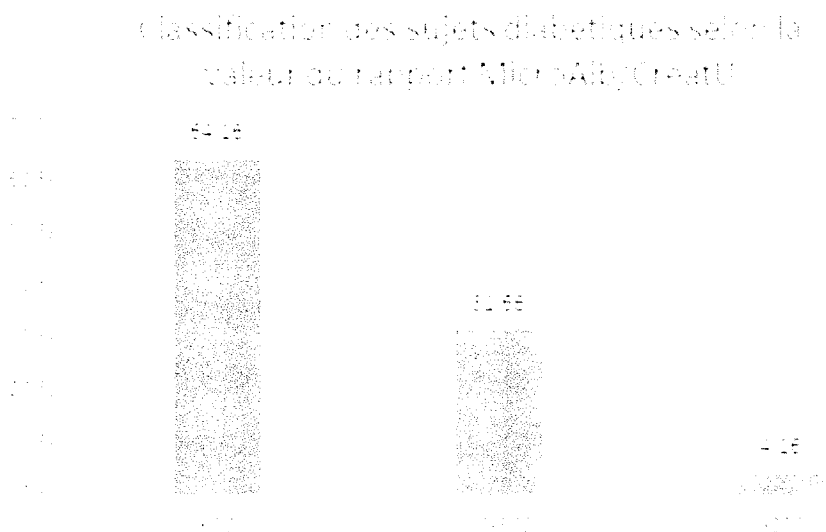


Figure 32 : Répartitions des patients diabétiques en fonctions de la valeur du rapport MicroAlb/ CréatU (mg/g).

Les résultats représentés par le graphe ci-dessus montrent que la majorité de nos patients diabétiques présentent des valeurs normales du rapport MicroAlb/ CréatU , alors que 35,83% dépassent les 30 mg/g de créatinine.

**g) Répartitions des patients diabétiques en fonction de la fréquence de l'HbA1c avec ou sans microalbuminurie :**

La notion microalb(+)=taux de microalbuminurie  $\geq 20\text{mg/l}$ .

La notion microalb(-)=taux de microalbuminurie  $<20\text{mg/l}$ .

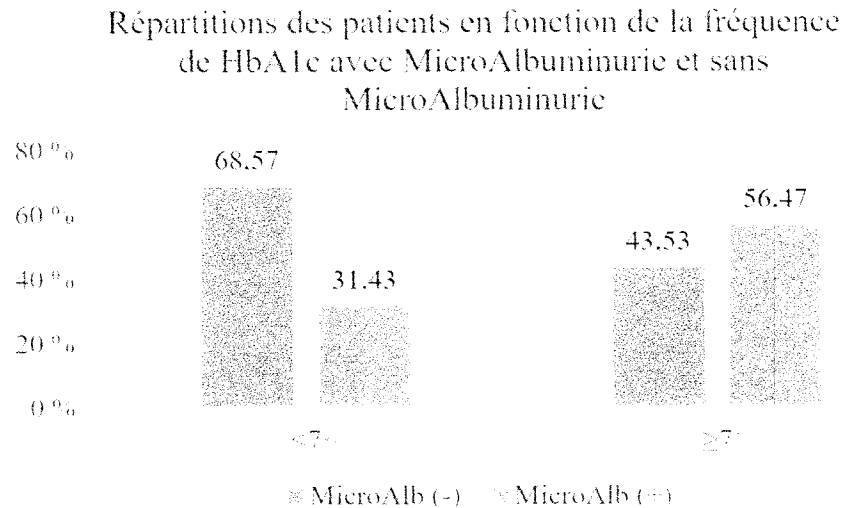


Figure 33 : Répartitions des patients diabétiques en fonction de la fréquence de l'HbA1c avec ou sans microalbuminurie.

Les résultats représentés par le graphe ci-dessus montrent que plus de la moitié (56,47%) des patients présentant un diabète déséquilibré ont une microalbuminurie positive et par contre seulement 31,43% des patients présentant un diabète équilibré ont une microalbuminurie positive.



### 3. Répartitions des patients diabétiques en fonctions du débit de filtration glomérulaire (DFG) :

#### a) Répartitions des patients diabétiques en fonctions des stades de l'insuffisance rénale estimée par la formule de Cockcroft et Gault (CG) :

Répartitions des patients diabétiques en fonctions des stades de l'insuffisance rénale estimée par la formule de Cockcroft et Gault(CG):

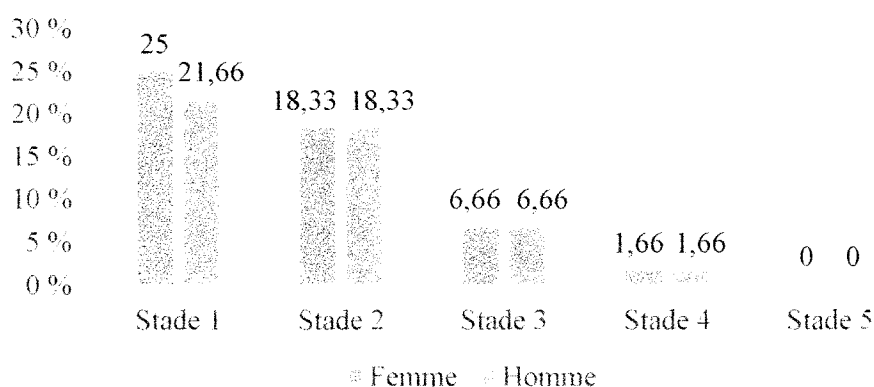


Figure 34 : Répartitions des patients diabétiques en fonctions des stades de l'insuffisance rénale estimée par la formule de Cockcroft et Gault (CG)

Les résultats représentés par le graphe ci-dessus montrent que, selon la formule de Cockcroft et Gault, 46,66% des patients diabétiques présentent une fonction rénale normale (stade 1) et 53,34% des patients présentent une insuffisance rénale à différents degrés (stades 2, 3 et 4) dont 16,64% d'entre eux atteignent les stades (3 et 4) d'insuffisance rénale chronique.

**b) Répartitions des patients diabétiques en fonctions des stades de l'insuffisance rénale estimée par la formule MDRD -initiale :**

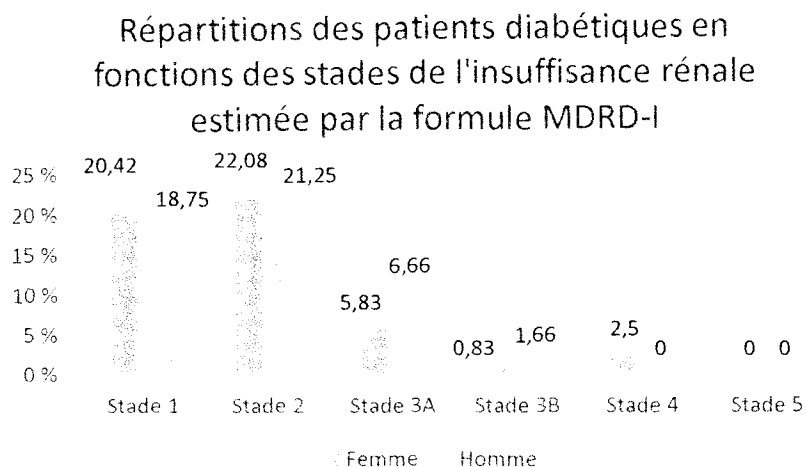


Figure 35 : Répartitions des patients diabétiques en fonctions des stades de l'insuffisance rénale estimée par la formule MDRD –I.

Les résultats représentés par le graphe ci-dessus montrent que, selon la formule de MDRD initiale, 39,16% des patients diabétiques présentent une fonction rénale normale (stade 1) et 60,84% des patients présentent une insuffisance rénale à différents degrés (stades 2, 3A, 3B, 4 et 5) dont 17,48% d'entre eux atteignent les stades (3A, 3B et 4) d'insuffisance rénale chronique.

**c) Répartitions des patients diabétiques en fonctions des stades de l'insuffisance rénale estimée par la formule MDRD –Standard :**

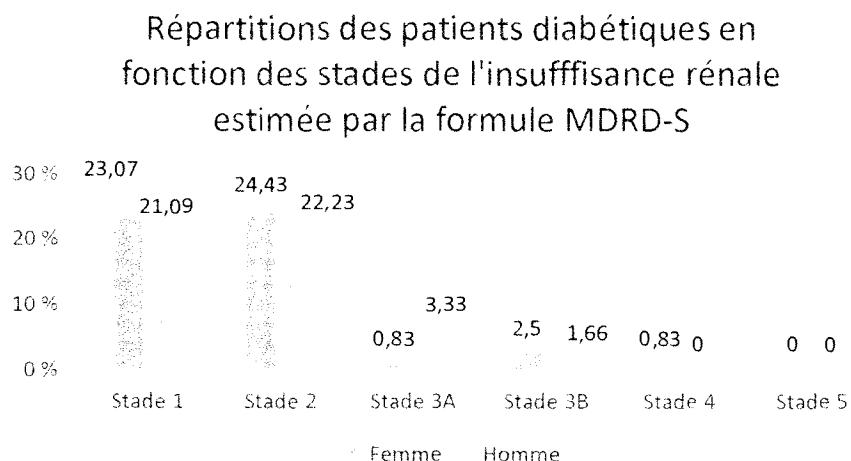


Figure 36 : Répartitions des patients diabétiques en fonctions des stades de l'insuffisance rénale estimée par la formule MDRD–S.

Les résultats représentés par le graphe ci-dessus montrent que, selon la formule de MDRD-Standard, 44,16% des patients diabétiques présentent une fonction rénale normale (stade 1) et 55,84% des patients présentent une insuffisance rénale à différents degrés (stades 2, 3A, 3B, 4 et 5) dont seulement 9,15% d'entre eux atteignent les stades (3A, 3B et 4) d'insuffisance rénale chronique.

**d) Répartitions des patients diabétiques en fonctions des stades de l'insuffisance rénale estimée par la formule CKD-EPI :**

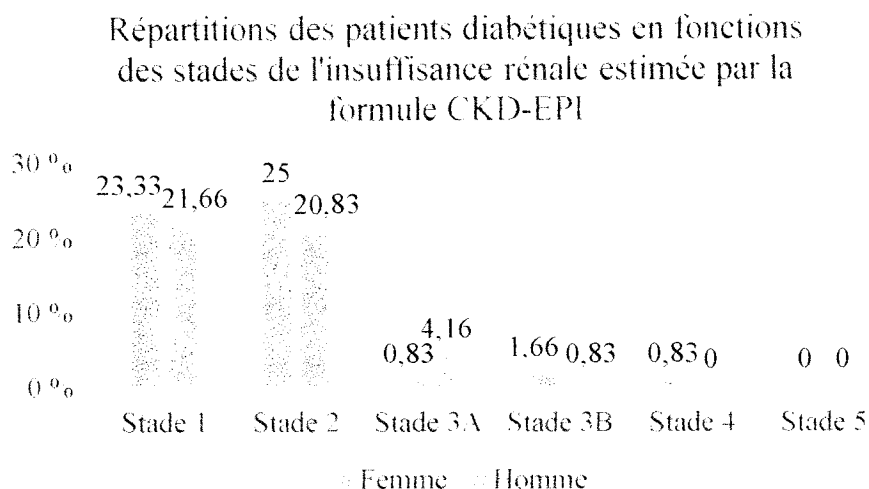


Figure 37 : Répartitions des patients diabétiques en fonctions des stades de l'insuffisance rénale estimée par la formule CKD-EPI.

Les résultats représentés par le graphe ci-dessus montrent que, selon la formule de CKD-EPI, 45% des patients diabétiques présentent une fonction rénale normale (stade 1) et 55% des patients présentent une insuffisance rénale à différents degrés (stades 2, 3A, 3B, 4 et 5) dont seulement 8,31% d'entre eux atteignent les stades (3A, 3B et 4) d'insuffisance rénale chronique.

#### 4. Comparaison entre les différentes formules d'évaluation de la fonction rénale (courbe ROC selon un cut-off de MDRD-S < 90 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) :

Courbe ROC des méthodes d'évaluation de la fonctions rénale selon un cut-off de MDRD-S < 90 mL·min<sup>-1</sup>·1,73 m<sup>2</sup>

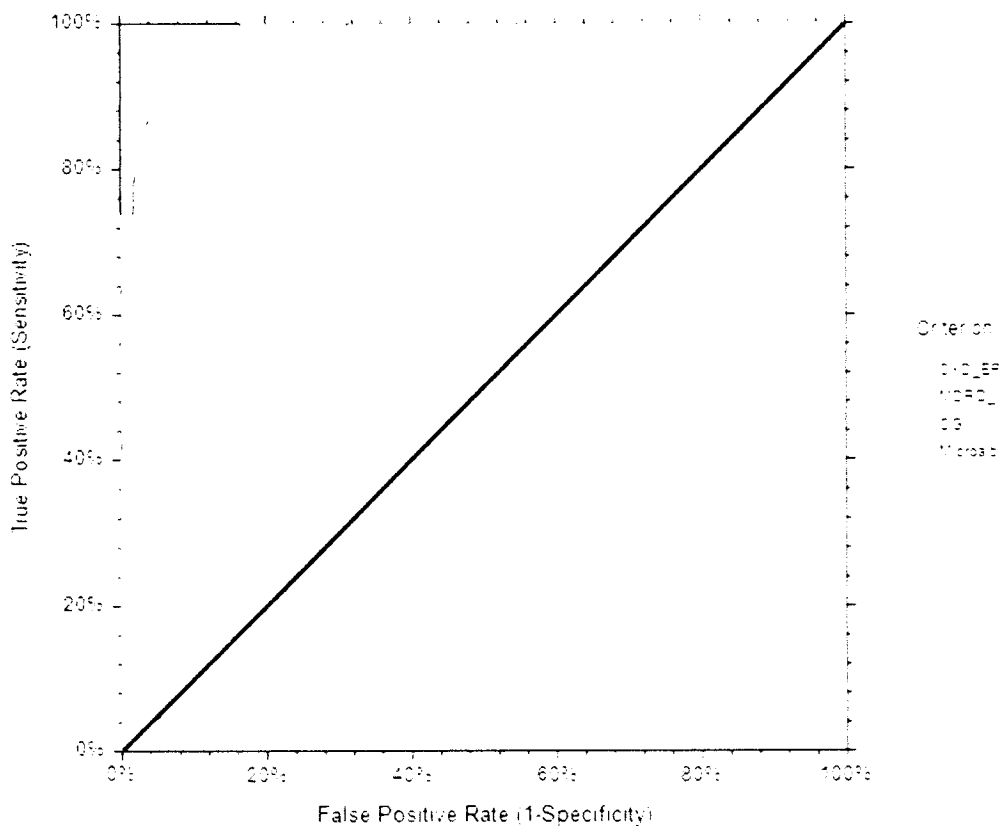


Figure 38 : courbe ROC selon un cut-off de MDRD-S < 90 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>.

La formule MDRD-S : prise comme la formule de classification idéale.

Les courbes ROC révèlent que la formule CKD-EPI présente la meilleure aire sous la courbe ROC (AUC) et la meilleure sensibilité et spécificité, suivi de la formule de MDRD-S dont l'aire sous la courbe est légèrement inférieure. La formule CG présente une sensibilité et une spécificité moyenne car l'aire sous la courbe est la plus faible des 4 formules. La courbe MicroAlb est très loin du coude de classificateur idéale, incapable de discriminer entre les différents stades.

5. Corrélation entre les différentes méthodes d'estimation du débit de filtration glomérulaire chez les sujets diabétiques T2 :

a) Corrélation entre la formule (CKD-EPI) ET la formule (MDRD-S) :

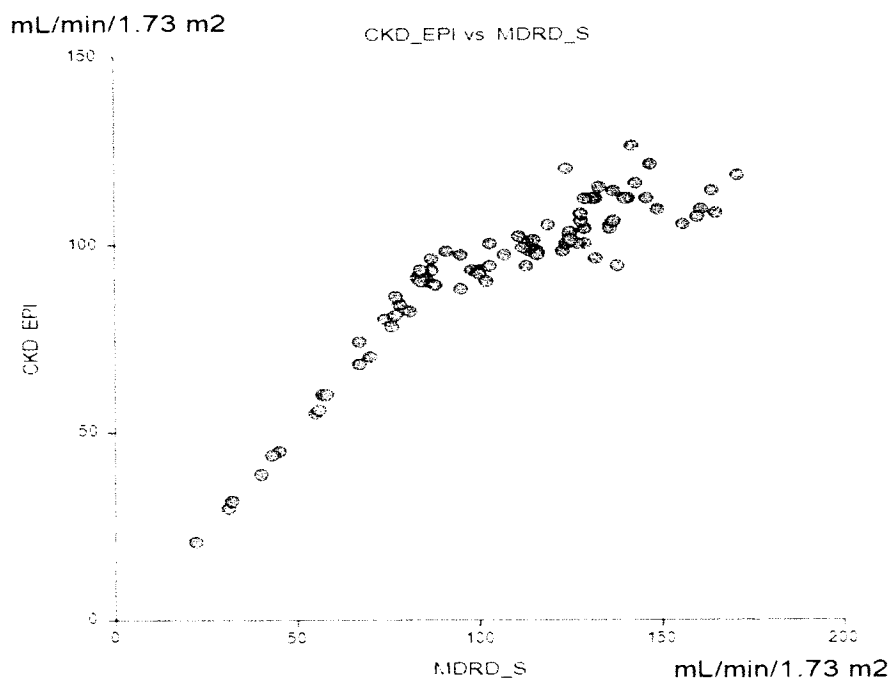


Figure 39 : Corrélation entre la formule (CKD-EPI) ET la formule (MDRD-S).

$$r=0.9156$$

Les résultats représentés par le graphe ci-dessus montrent un coefficient de corrélation de 0.9156 entre la ligne de base MDRD-S et la ligne de base CKD-EPI, la corrélation linéaire est positive et forte donc les deux formules sont fortement corrélées.

b) **Corrélation entre la formule (MDRD-I) ET la formule (MDRD-S) :**

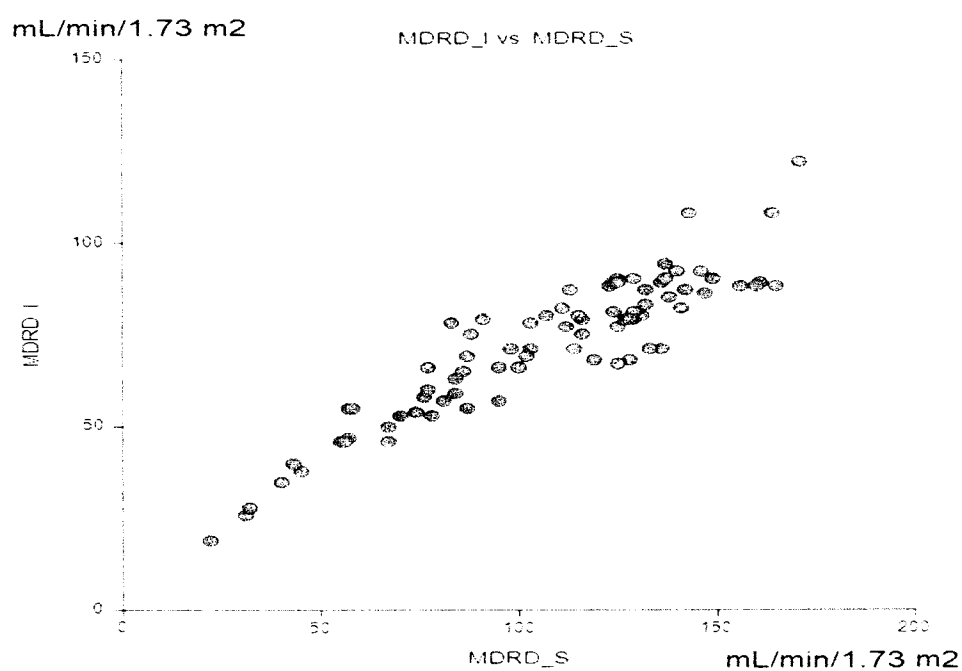


Figure 40 : Corrélation entre la formule (MDRD-I) ET la formule (MDRD-S).

$$r=0.8748$$

Les résultats représentés par le graphe ci-dessus montrent un coefficient de corrélation de 0.8748 entre la ligne de base MDRD-S et la ligne de base MDRD-I, on remarque une corrélation positive, linéaire et forte dans l'intervalle DFG [0 ; 50] et une corrélation linéaire moyenne a DFG>50.

c) **Corrélation entre la formule (CG) ET la formule (MDRD-S) :**

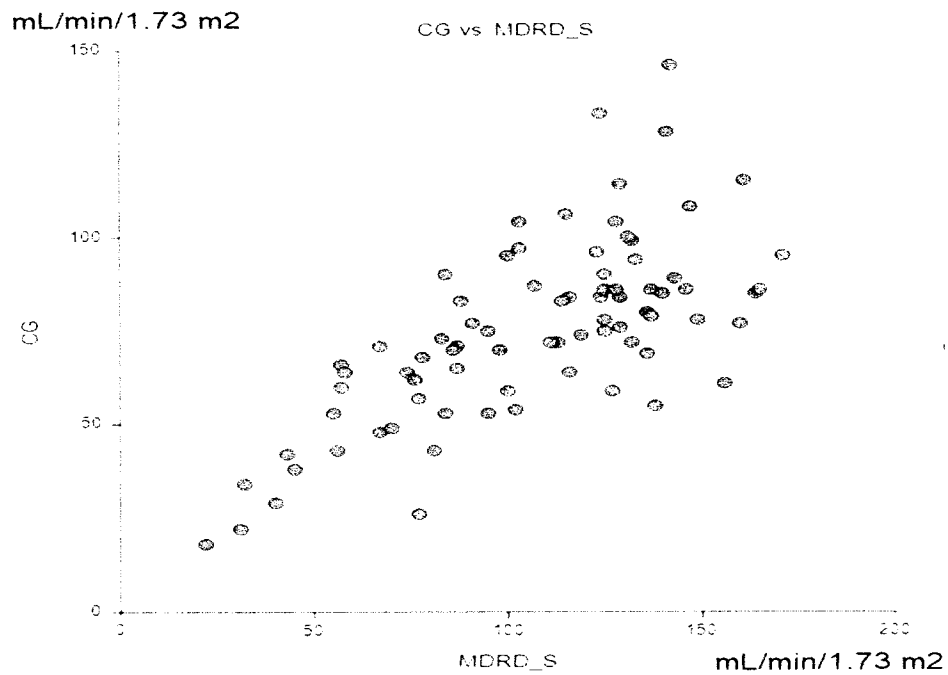


Figure 41 : Corrélation entre la formule (CG) ET la formule (MDRD-S).

$$r=0.7907$$

Les résultats représentés par le graphe ci-dessus montrent un coefficient de corrélation de 0.7907 entre la ligne de base MDRD-S et la ligne de base CG, une corrélation linéaire positive mais la dispersion des points est assez grande donc la corrélation est assez faible.

**6. Répartitions des patients diabétiques T2 en fonction du Risque relatif composé par le débit de filtration glomérulaire et le rapport MicroAlb/CréaU (classification KDIGO 2012) :**

La nouvelle classification de l'insuffisance rénale chronique (IRC) inclut le degré de protéinurie et permet une meilleure évaluation du risque des patients que le DFG seul. (56)(Annexe04)

**a) Cas DFG calculé par la formule CG :**

Gradation des niveaux de risqué en fonction du DFG et de l'albuminurie			Rapport MicroAlb/Creau(mg/g)		
			A1	A2	A3
			<30	30-300	>300
CG (ml/mn/1.73m2)	G1	>90		10,00%	0,83%
	G2	60-89		14,16%	0
	G3a	45-59	5,00%	2,50%	0,83%
	G3b	30-44	0,83%	3,33%	0,83%
	G4	15-30	0	0,83%	0,83%
	G5	<15	0	0	0

Tableau 10 : Répartitions des patients diabétiques T2 en fonction de DFG (CG) et rapport MicroAlb/CréaU.

Les résultats représentés par le tableau ci-dessus montrent que 58,33% des patients diabétiques (vert) ont un risque faible de progression de l'insuffisance rénale, 29,16% des patients (jaune) ont un risque modéré, 4,16% des patients (orange) ont un risque important et 8,33% des patients (rouge) ont un risque très important.

**b) Cas DFG calculé par la formule MDRD-I :**

Gradation des niveaux de risqué en fonction du DFG et de l'albuminurie			Rapport MicroAlb/Creau(mg/g)		
			A1	A2	A3
			<30	30-300	>300
MDRD-I (ml/mn/1.73m2)	G1	>90		5,83%	0
	G2	60-89		16,66%	1,66%
	G3a	45-59	5,00%	6,66%	0,83%
	G3b	30-44	0,83%	0,83%	0,83%
	G4	15-30	0	0,83%	0,83%
	G5	<15	0	0	0

Tableau 11 : Répartitions des patients diabétiques T2 en fonction de DFG (MDRD-I) et rapport MicroAlb/CréaU.

Les résultats représentés par le tableau ci-dessus montrent que 58,33% des patients diabétiques (vert) ont un risque faible de progression de l'insuffisance rénale, 27,50%des patients (jaune) ont un risque modéré, 9,16%des patients (orange) ont un risque important et 5,00% patients (rouge) ont un risque très important.



c) Cas DFG calculé par la formule CKD-EPI:

Gradation des niveaux de risque en fonction du DFG et de l'albuminurie			Rapport MicroAlb/CreaU(mg/g)		
			A1	A2	A3
			<30	30-300	>300
CKD-EPI (ml/mn/1.73m2)	G1	>90		8,33%	0,83%
	G2	60-89		19,16%	0,83%
	G3a	45-59	1,66%	2,50%	0,83%
	G3b	30-44	0,83%	1,66%	0,83%
	G4	15-30	0	0	0,83%
	G5	<15	0	0	0

Tableau 12 : Répartitions des patients diabétiques T2 en fonction de DFG (CKD-EPI) et rapport MicroAlb/CréaU.

Les résultats représentés par le tableau ci-dessus montrent que 61,66% des patients diabétiques (vert) ont un risque faible de progression de l'insuffisance rénale, 29,16% des patients (jaune) ont un risque modéré, 5,00% des patients (orange) ont un risque important et 4,16% des patients (rouge) ont un risque très important.

d) Cas DFG calculé par la formule MDRD-S:

Gradation des niveaux de risque en fonction du DFG et de l'albuminurie			Rapport MicroAlb/CreaU(mg/g)		
			A1	A2	A3
			<30	30-300	>300
MDRD-S (ml/mn/1.73m2)	G1	>90		8,33%	0,83%
	G2	60-89		19,16%	0,83%
	G3a	45-59	0,83%	2,50%	0,83%
	G3b	30-44	1,66%	1,66%	0,83%
	G4	15-30	0	0	0,83%
	G5	<15	0	0	0

Tableau 13 : Répartitions des patients diabétiques T2 en fonction de DFG (MDRD-S) et rapport MicroAlb/CréaU.

Les résultats représentés par le tableau ci-dessus montrent que 61,66% des patients diabétiques (vert) ont un risque faible de progression de l'insuffisance rénale, 28,33% des patients (jaune) ont un risque modéré, 5,83% des patients (orange) ont un risque important et 4,16% des patients (rouge) ont un risque très important.

**7. Etudes comparatives entre les patients diabétiques et les patients témoins :**

Les paramètres biologiques et anthropométriques ont été comparés à ceux de 34 témoins adultes (17 hommes et 17 femmes). Les résultats obtenus sont résumés dans les deux tableaux ci-dessous.

**a) Comparaison des moyennes des paramètres anthropométriques étudiées :**

<b>Paramètres (Moyenne ± Ecart-type)</b>	<b>Témoins (n=34)</b>	<b>Diabétiques (n=120)</b>	<b>P</b>
<b>Sex-ratio</b>	1	0.93	/
<b>Age (ans)</b>	40.1 ± 12	60.6 ± 10.3	< 0.001
<b>Poids (Kg)</b>	70.2 ± 9.9	76.2 ± 13.3	< 0.02
<b>Ancienneté du DT2 (année)</b>	/	8.7 ± 6.9	/
<b>HTA</b>	/	76 (63.33%)	/

Tableau 14 : Caractéristiques anthropométriques de la population d'étude.

Les caractéristiques anthropométriques de notre population d'étude sont résumées dans le (tableau ci-dessus) montrent des différences significatives pour le moyen d'âge et le poids pondéral

b) Comparaison de caractéristiques biologiques étudiées :

Paramètres		Témoins (n=34)		Diabétiques (n=120)		P
<b>HbA1c</b>		5.1 ± 0.36		8.07 ± 1.67		p < 0.001
<7		0		35 (29.16%)		/
7-8		0		34 (28.33%)		/
>8		0		51 (42.5%)		/
<b>Créatininémie Jaffé (mg/L)</b>		7.89 ± 0.99		9.4 ± 3.32		p < 0.01
<b>Homme</b>	<b>Femme</b>	<b>Homme</b>	<b>Femme</b>	<b>Homme</b>	<b>Femme</b>	/
8-13	6-12	17 (50%)	17 (50%)	50(41.66%)	58(48.33%)	/
>13	>12	0	0	8 (6.66%)	4 (3.33%)	/
<b>Créatininémie PAP (mg/L)</b>		6.2 ± 1.03		7.65 ± 3.2		P < 0.01
<b>Homme</b>	<b>Femme</b>	<b>Homme</b>	<b>Femme</b>	<b>Homme</b>	<b>Femme</b>	/
7.2-11.8	5.5-10.2	17 (50%)	17 (50%)	52(43.33%)	58(48.33%)	/
>11.8	>10.2	0	0	6 (5%)	4 (3.33%)	/
<b>Urée sanguine (g/L)</b>		0.3 ± 0.05		0.36 ± 0.16		p < 0.05
<b>21-60 ans</b>	<b>60-90 ans</b>	<b>21-60 ans</b>	<b>60-90 ans</b>	<b>21-60 ans</b>	<b>60-90 ans</b>	/
0.12-0.43	0.17-0.50	17 (50%)	17 (50%)	56(46.66%)	55(45.83%)	/
>0.43	>0.50	0	0	1(0.83%)	8(6.66%)	/
<b>MicroAlb (mg/L)</b>		11.03 ± 5.07		60.28 ± 50.17		p < 0.001
<20		34 (100%)		63 (52.5%)		/
>20		0		57 (47.5%)		/
<b>Rapport MicroAlb/CréatU (mg/g)</b>		6.28 ± 2.45		38.68 ± 30		p < 0.001
<30		34 (100%)		77 (64.16%)		/
>30		0		43 (35.83%)		/

Tableau 15 : Comparaison des caractéristiques biologiques entre les témoins et les sujets diabétiques.

Comparée aux témoins, notre population d'étude présente une augmentation significative de plusieurs paramètres biochimiques : HbA1c, créatininémie Jaffé, créatininémie PAP, urée sanguine, Microalbuminurie, et le rapport MicroAlb/CreaU.

## B) Discussion:

L'évaluation des complications dégénératives du diabète a fait l'objet ces dernières années de plusieurs études menées par des chercheurs de spécialités très diverses et dans différentes régions du monde.

En ce qui concerne notre étude, nous nous sommes intéressés aux complications rénales induites par le diabète type 2 en prenant comme base d'étude une population composée de 120 patients diabétiques T2 de la wilaya de Blida. Cet échantillon représente un sex-ratio de 0,93 (48,33% hommes et 51,66% femmes).

Dans notre étude, l'âge moyen est de 60 ans dont la majorité des patients diabétiques ont un âge compris entre 56 et 65 ans. Ces résultats concordent avec ceux de BEN DHIA et al (57) étude portée sur 83 patients adultes diabétiques en Tunisie dont la moyenne d'âge est de 59 ans. D'après BUYSSCHAERT (58), le diabète de type 2 atteint classiquement des sujets âgés plus de 40 ans. Cependant, dans notre échantillon nous avons trouvé des sujets jeunes (<40 ans) touché par le diabète de type 2.

Selon nos résultats, la moyenne de l'ancienneté du diabète est de  $8,7 \pm 6,9$  ans dont 40,83% des patients sont diabétiques depuis 1 à 5 ans suivis par 24,16% le sont depuis 6 à 10 ans. Ces résultats concordent avec ceux de SHUMAILA RAFI et al 2019 (59), étude portée sur 120 patients diabétiques au Pakistan, avec la moyenne de l'ancienneté du diabète est  $8,38 \pm 6,26$  ans dont 56,7% des patients sont diabétiques depuis 1 à 10 ans.

A travers notre étude, les résultats ont démontré que plus de la moitié de nos patients sont hypertendus (63,33 %). Selon LAVILLE, 2011 (60) : « les conséquences rénales de l'excès pondéral incluant le diabète et l'hypertension artérielle, représentent les deux tiers des causes d'insuffisance rénale terminale aux Etats-Unis. En France, près de 50% des nouveaux cas d'IRC terminale sont secondaire au diabète et à l'HTA ». D'après SHUMAILA RAFI et al (59), étude portant sur 120 patients dont 60% des patients sont hypertendus.

L'HTA est connue comme facteur de risque favorisant le développement et l'aggravation de la néphropathie diabétique dès le stade précoce (61).

Dans notre travail, les résultats démontrent que le taux d'urée est normal chez la majorité de nos patients et seulement 7,5 % ont une valeur élevée ( $> 0,43$  g/L). Plus la fonction rénale est altérée plus l'urée s'accumule dans le sang et devient un facteur toxique (62). En outre, le taux de l'urée sanguine dépend de nombreux facteurs tels que les apports protidiques. (63) Le dosage de l'urée sanguine n'est pas précis pour évaluer la fonction rénale. (44)

La répartition des patients diabétiques de type 2 en fonction de la valeur de la créatininémie, dosée soit par la méthode de Jaffé ou par la méthode enzymatique PAP, a montré que moins de 10% des patients diabétiques présentent un taux de créatinine sanguine supérieur aux normes. Alors que dans une autre étude de Dupuy et al, (64) réalisée à partir de 1 000 diabétiques consultant dans un service de diabétologie en France dont 4 % présentent un taux de créatinine sanguine supérieure aux normes. Nos résultats chez les sujets diabétiques montrent aussi que la moyenne de la créatininémie par la méthode de Jaffé ( $= 9,4\text{mg/L} \pm 3,32$ ) est légèrement supérieure à la moyenne de la créatininémie par la méthode PAP ( $= 7,65\text{mg/L} \pm 3,2$ ). Ces résultats concordent avec les études

de Miller WG et al (65) dont les résultats ont montrées que la méthode enzymatique donne des résultats sensiblement inférieurs à la méthode de Jaffé. Concernant la spécificité des deux méthodes et d'après une étude réalisée par la SFBC en 2008, (66) (67) portant sur 12 méthodes enzymatiques et 4 méthodes de Jaffé et réalisée dans 23 laboratoires, les résultats ont conclu que la méthode colorimétrique de Jaffé est encore la plus répandue compte tenu de son faible coût, mais pose le problème d'un manque de spécificité par réaction croisée avec d'autres chromogènes circulants, aussi l'utilisation de techniques de dosage Jaffé en cinétique permet de s'affranchir partiellement de cette réaction croisée. Par contre la méthode enzymatique est beaucoup plus spécifique que la méthode colorimétrique même si quelques interférences de dosage avec des médicaments ont été montrées (lidocaïne, dobutamine, etc.) (68)

La microalbuminurie est un marqueur d'agression rénale, elle doit être dépistée, confirmée surveillée et contrôlée chez les patients diabétiques. D'après nos résultats, moins de 50% des patients (47,5%) ont un taux de micro-albuminurie > 20 mg/L. Ces résultats concordent avec ceux de KLII et al (69) étude porté sur 63 patients diabétiques en Tunisie dont 41% des patients avaient une microalbuminurie > 20 mg/L.

La plupart des études apprécient l'équilibre glycémique par l'hémoglobine glyquée qui peut témoigner d'un déséquilibre glycémique des trois derniers mois. Dans notre étude, 70,82% des patients diabétiques ont un HbA1c > 7%, ce qui démontre que nos patients ont un diabète mal équilibré, alors que d'après Shumaila Rafi et al, 2019 (59), étude porté sur 120 patients diabétiques, un chiffre plus élevé a été trouvé, 90% des patients ont un HbA1c > 7%.

Selon nos résultats plus de la moitié (56,47%) des patients présentant un diabète déséquilibré ont une microalbuminurie positive (>20 mg/L), par contre seulement 31,43% des patients présentant un diabète équilibré ont une microalbuminurie positive (>20 mg/L). Ces résultats concordent avec ceux Shumaila Rafi et al, 2019 (59) qui ont trouvé que la microalbuminurie (>20 mg/L) a été présent dans 76,7% des patients avec HbA1c > 7%, par contre juste 2,3 % des patients avec HbA1c < 7 ont présenté une microalbuminurie positif (>20 mg/L).

Notre étude a montré que la majorité de nos patients diabétiques présentent des valeurs normales du rapport MicroAlb/CréatU, alors que 35,83% dépassent les 30 mg/g de créatinine, ces résultats concordent avec ceux de Ademola A. Idowu et al (70), 2017, étude porté sur 150 patients diabétiques au Nigeria dont 32% des patients ont une rapport MicroAlb/CréatU > 30 mg/g de créatinine, D'après VODOIN et KARAZIVAN, 2010, (71) plusieurs études ont montré que l'utilisation du rapport MicroAlb/CréatU est plus fiable que la microalbuminurie seule.

Le débit de filtration glomérulaire est le meilleur marqueur quantitatif de fonction rénale. Il permet le diagnostic et la classification en cinq stades de gravité de la maladie rénale chronique. En pratique clinique courante, et dans le cadre du diagnostic précoce d'une insuffisance rénale, le DFG est estimé à partir du dosage de la créatininémie, en utilisant différentes équations. Chez l'adulte, les plus utilisées sont l'équation de Cockcroft et Gault, la formule MDRD et la formule CKD-EPI.

Dans notre étude, la répartition des patients diabétiques en fonctions du débit de filtration glomérulaire estimée par la formule de CG montrent que 46,66% des patients diabétiques présentent une fonction rénale normale (stade 1) et 53,34% des patients présentent une insuffisance rénale à différents degrés (stades 2, 3 et 4) dont 16,64% d'entre eux atteignent les

stades (3 et 4) d'insuffisance rénale chronique. Alors que dans l'étude de Rym Ben Dhialet Al (57), réalisée sur 83 patients adultes diabétiques type 2, les résultats de la stratification des stades de l'insuffisance rénale selon la formule CG montrent que 28,9% des patients diabétiques présentent une fonction rénale normale (stade 1) et 71,1% des patients présentent une insuffisance rénale à différents degrés (stades 2, 3, 4 et 5) dont 25,3% d'entre eux atteignent les stades (3, 4 et 5) d'insuffisance rénale chronique.

L'équation de Cockcroft et Gault estime le DFG à partir de la créatinine plasmatique dosée par la méthode colorimétrique Jaffé, de l'âge, du sexe et du poids. Par l'introduction du facteur poids, la formule de CG a tendance à surestimer le DFG chez les individus en surpoids (obèses, syndromes oedémateux). À l'inverse, l'introduction du facteur âge, la sous-estime chez les sujets âgés. De plus, elle ne tient pas compte des origines ethniques. (40)

Selon nos résultats la répartition des patients diabétiques en fonctions du débit de filtration glomérulaire estimée par la formule MDRD-I (non standardisé) présente 39,16% des patients diabétiques présentant une fonction rénale normale (stade 1) et 60,84% des patients présentant une insuffisance rénale à différents degrés (stades 2, 3A, 3B, 4 et 5) dont 17,48% d'entre eux atteignent les stades (3A, 3B et 4) d'insuffisance rénale chronique. Ces résultats et celles basées sur la formule de CG se rapprochent, surtout pour les stades 3A, 3B, 4 et 5. D'après l'étude de Sarah Lessard et Al (72) portée sur 50 sujets diabétiques dont l'objectif consistait à comparer la clairance de la créatinine obtenue par collectes urinaires avec le résultat des formules mathématiques dérivant des études MDRD-I et Cockcroft-Gault, les résultats de DFG calculées montrent que les formules ne présentent aucune différence statistiquement significative et qu'il n'y a que de minimes différences entre elles.

La formule MDRD-I a quatre variables sexe, ethnique, âge et créatinine plasmatique dosée par la méthode colorimétrique Jaffé.

Nous avons constaté que mathématiquement les deux formules présentent deux variables communes, l'âge et la méthode de dosage de la créatinine plasmatique, et même que la répartition des patients diabétiques en fonction des stades selon les deux formules est très proche.

Pour la répartition de nos patients diabétiques en fonctions des stades de l'insuffisance rénale estimée par la formule MDRD –Standard, les résultats montrent que 44,16% des patients diabétiques présentent une fonction rénale normale (stade 1) et 55,84% des patients présentent une insuffisance rénale à différents degrés (stades 2, 3A, 3B, 4 et 5) dont seulement 9,15% d'entre eux atteignent les stades (3A, 3B, 4 et 5) d'insuffisance rénale chronique. En revanche, par la même formule d'estimation de DFG et dans une autre étude en Tunisie de Rym Ben Dhial et Al (57) les résultats ont montrés que 28,90% des patients diabétiques présentent une fonction rénale normale (stade 1) et 71,10% des patients présentent une insuffisance rénale à différents degrés (stades 2, 3A, 3B, 4 et 5) dont 33,70% d'entre eux atteignent les stades (3A, 3B, 4 et 5) d'insuffisance rénale chronique.

À noter que la formule MDRD-I a été redéfinie, suite à la standardisation de la méthode de dosage de la créatinine sérique et donnant des valeurs de créatinine sériques 5 % plus basse

qu'avec les méthodes usuelles, pour donner la formule MDRD-S à quatre variables sexe, ethnique, âge et créatinine plasmatique dosée par la méthode enzymatique. (73)

La répartition de nos patients diabétiques en fonction des stades de l'insuffisance rénale estimée la formule de CKD-EPI, les résultats montrent que 45% des patients diabétiques présentent une fonction rénale normale (stade 1) et 55% des patients présentent une insuffisance rénale à différents degrés (stades 2, 3A, 3B, 4 et 5) dont seulement 8,31% d'entre eux atteignent les stades (3A, 3B et 4) d'insuffisance rénale chronique. Nous avons constaté que la répartition des patients diabétiques en fonction des stades de IRC obtenues par la formule MDRD-S et CKD-EPI sont extrêmement proches. Nous avons trouvé le moyen de DFG (MDRD-S= $101 \pm 32,62 \text{ ml/min/1,73m}^2$ ) et (CKD-EPI= $98,74 \pm 28,66 \text{ ml/min/1,73m}^2$ ). Ces résultats concordent avec l'étude de Anke Schwandt et al (74), étude de comparaison des différentes formules d'estimation de DFG en Allemagne porté sur 22 294 sujets diabétiques de type 2 dont les résultats ont montrés une grande cohérence entre les deux formules CKD-EPI (moyen DFG de  $59,10 \pm 26,5 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) et MDRD-S (moyen DFG de  $58,60 \pm 28,6 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) malgré le nombre élevé des patients dans l'étude.

La formule CKD-EPI est dérivée des quatre mêmes paramètres que pour la formule MDRD dont la concentration plasmatique de créatinine avait été dosée avec une méthode enzymatique, elle prend en compte la variation de la relation entre créatinine et le DFG selon le niveau de DFG. (68)

Les seules limites de ces équations sont, pour les deux formules, les patients à indice de masse corporelle faible, et pour la formule MDRD, les valeurs normales ou hautes de débit de filtration glomérulaire. La formule CKD-EPI étant celle qui démontre les meilleures performances sur l'ensemble du spectre du débit de filtration glomérulaire, elle a été retenue dans les recommandations de la HAS comme celle devant être utilisée en première intention. (68)

Ces 15 dernières années, de nombreuses études ont comparé les formules de Cockcroft et MDRD-S. Dans la population générale, la formule de Cockcroft a des performances très inférieures à celles de MDRD-S, du fait d'un biais par surestimation important. En outre, la formule MDRD-S a été montrée supérieure à la formule de Cockcroft dans de nombreuses sous-populations (patients obèses, diabétiques, ou ayant eu une greffe de rein). (68)

La stratification générale des stades de l'insuffisance rénale selon les formules utilisées pour l'estimation du DFG, démontre que plus de 80% de nos patients diabétiques était classée au stade d'insuffisance rénale légère et stade de fonction rénale normale (stade 1 et 2), moins de 20% était classée au stade d'insuffisance rénale chronique (stade 3 et 4), et aucun patient était classé au stade d'insuffisance rénale chronique terminale (stade 5).

La comparaison entre les différentes formules d'évaluation de la fonction rénale par des courbes ROC selon un cut-off de MDRD-S ( $< 90 \text{ mL/min/1,73m}^2$ ) révèlent que la formule CKD-EPI présente la meilleure sensibilité et spécificité suivi par la formule de MDRD-I. La formule CG présente une sensibilité et une spécificité moyenne. Ces résultats affirment la relation mathématique et biologique entre les différentes formules qu'était précédemment mentionnée et démontrent les performances de toutes les formules utilisées pour discriminer entre les différents stades d'IRC.

D'après l'étude de Rym Ben Dhia et al (57), Les courbes ROC révèlent que la formule MDRD présente la meilleure aire sous la courbe ROC (AUC) et la meilleure sensibilité et spécificité, suivi de la formule de CG pour un cut-off de DFG  $< 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ .

Aussi l'étude de V. RIGALLEAU et Al (75) a montré les mêmes résultats dont les analyses des courbes ROC démontrent des meilleures performances diagnostiques de la formule MDRD et CKD-EPI, suivi par la formule de CG.

La corrélation entre la formule MDRD-S et les autres formules d'estimation du débit de filtration glomérulaire chez nos patients DT2 montrent un coefficient de corrélation de 0,9156 entre la formule MDRD-S et CKD-EPI, donc les deux formules sont fortement corrélées ; un coefficient de corrélation entre la formule MDRD-S et MDRD-I de 0,8748, les deux formules sont fortement corrélées à DFG < 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> et moyennement corrélées à DFG > 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ; un coefficient de corrélation entre la formule MDRD-S et la formule CG de 0,7907, une corrélation linéaire positive mais faible. Nos résultats corroborent avec ceux de l'étude de Carla Burballa et Al (76), à Barcelone en 2018, montrent un coefficient de corrélation entre la formule MDRD-S et CKD-EPI de 0,8680. Et aussi avec une étude multicentrique en Allemagne dont AnKe Schwandt et Al (74) ont étudié la corrélation de trois formules d'estimation (CKD-EPI, MDRD, CG) chez des sujets diabétiques de type 2 avec une mesure de DFG par méthode de référence, les résultats montrent une corrélation de 95% avec la formule CKD-EPI et MDRD-S, et une corrélation de 85% avec la formule CG.

Une autre étude au Danemark (77), validée par l'ADA, portée sur 383 sujets diabétiques de type 2 dont le 1<sup>er</sup> groupe de 156 patients avec microalbuminurie et un 2<sup>ème</sup> groupe de 227 patients avec macroalbuminurie, les résultats montrent la corrélation entre l'estimation de DFG par la formule MDRD-I et CG avec la mesure de DFG par un traceur exogène (51Cr-EDTA), chez le 1<sup>er</sup> groupe le coefficient de corrélation est de 0,55 pour la formule CG et de 0,52 pour la formule MDRD-I, chez le 2<sup>ème</sup> groupe le coefficient de corrélation est de 0,81 pour la formule CG et de 0,798 pour la formule MDRD-I. Ces résultats démontrent que les formules d'estimation de la fonction rénale CG et MDRD-I, chez les patients diabétiques avec une micro albuminurie normale c'est-à-dire sans ou avec néphropathie diabétique débutante, sont incapables de surveiller le DFG dès les stades précoces, par contre les formules CKD-EPI et MDRD-S, demeurent plus appropriées.

Pour ces raisons la définition de l'IRC a été revue par les KDIGO en 2012. Il en ressort une classification de l'IRC basée non seulement sur le DFG estimé, mais aussi sur la présence et la quantification de l'albuminurie. (56)

L'atteinte rénale est définie par une excrétion urinaire microalbuminurie > 20 mg/L et/ou un débit de filtration glomérulaire estimé < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Il faut l'estimer à partir de la créatininémie, en utilisant la meilleure formule possible (MDRD-S ou CKD-EPI), et le surveiller. (78)

Nos résultats sur la répartition des patients diabétiques T2 en fonction du Risque relatif composé par le DFG estimée par la formule CKD-EPI et le rapport MicroAlb/CréaU selon la classification KDIGO 2012 montrent que 61,66% de nos patients diabétiques ont un risque faible de progression de l'insuffisance rénale, 29,16% ont un risque modéré, 5,00% ont un risque important et 4,16% des patients ont un risque très important. Autrement dit, les 61,66% de nos patients diabétiques T2 (avec un DFG > 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> et MicroAlb/CréaU < 20 mg/g) présentent une fonction rénale normale ou légèrement atteintes (détérioration minimale des reins) mais stable nécessitant un contrôle glycémique optimal et une



cible tensionnelle < 140/90 mmHg pour prévenir l'apparition de la néphropathie diabétique. Les 29,16% de nos patients diabétiques T2 présentent une néphropathie diabétique débutante, une fonction rénale inférieure à la normale et une détérioration progressive des reins, nécessitant une surveillance régulière et rapprochée de DFG et de la microalbuminurie, un traitement antihypertenseur avec une cible tensionnelle optimale  $\leq$  130/80 mmHg, régime alimentaire pauvre en protéines et un contrôle glycémique optimal. (79)

Nous avons constaté à ce stade que plusieurs patients présentant un DFG normal ont une microalbuminurie  $\geq$  30 mg/g de créatininurie, et cela change complètement leur stade de classification par rapport à l'ancien classificateur de DFG seul. Une prise en charge adaptée peut permettre d'arrêter la progression lorsque la néphropathie diabétique est débutante. A ces deux stades précoces l'atteinte rénale est réversible. (79)

Les 5% de nos patients diabétiques T2 présentent une néphropathie diabétique avérée, une fonction rénale faible et une détérioration avancée des reins. Le risque de progression vers l'insuffisance rénale terminale est important. Même à ce stade la, l'estimation de DFG seul présente une fonction rénale normale (DFG > 90ml/mn/ 1,73m<sup>2</sup>) alors que l'atteinte rénale est très avancée avec une microalbuminurie >300 mg/g de créatininurie. Un suivi néphrologique à ce stade est indispensable, le traitement proposé ne permet malheureusement que de ralentir l'évolution de la néphropathie vers l'insuffisance rénale, c'est un stade d'évolution irréversible.

Les 4,16 % de nos patients diabétiques T2 présentent une néphropathie diabétique stade pré-dialytique, une fonction rénale très faible, une détérioration grave des reins, l'IRC est installée et le risque de progression vers l'insuffisance rénale terminale est très important. A ce stade le risque de mortalité cardiovasculaire est important aussi, nécessite plus que les traitements précédents de limiter les apports en eau, supplémenter en Fer en cas d'anémie, réduire l'apport en protéines ou ajuster en cas de dénutrition, avec possibilités des traitements de suppléance.

Dans le diabète de type 2 la microalbuminurie représente le plus important facteur prédictif de mortalité cardio-vasculaire. (79)

Dans cette analyse, le DFG et l'albuminurie sont les deux principaux prédicteurs de progression, avec un effet indépendant et additif, permettant l'élaboration d'une véritable gradation du risque de progression. La classification KDIGO en stades permet également d'établir un plan d'action spécifique à chaque stade. (78)

## VI. Conclusion :

La néphropathie diabétique est une pathologie en pleine croissance, aux lourdes conséquences aussi bien humaines que socioéconomiques. Elle représente un problème majeur de santé publique vu la référence tardive au néphrologue compliquant sa prise en charge.

L'évaluation de la fonction rénale dépend de l'estimation du DFG obtenue à partir de la mesure de créatinine plasmatique. Son exactitude dépend des performances analytiques du dosage de ce paramètre qui font intervenir la précision et la justesse. Les méthodes enzymatiques du fait de leur spécificité et de leurs performances doivent actuellement être préférées. L'estimation de DFG par la formule de CG et MDRD-I n'a pas été obtenue avec une méthode de dosage enzymatique et doit être abandonnée au profit de formules d'estimation du DFG comme le MDRD-S et CKD-EPI adaptée aux méthodes enzymatique. Au terme de l'étude, qui avait pour objectif secondaire de rechercher la mieux adaptée parmi les formules de CG, du MDRD ou du CKD-EPI pour estimer le DFG chez les sujets diabétiques de type 2, il a été retenu que la formule du CKD-EPI, équivalente à celle du MDRD-S, demeurent plus appropriées que les formules de MDRD-I et CG pour estimer le DFG.

La même créatininémie peut correspondre selon la formule d'estimation à des fonctions rénales différentes.

Même l'estimation de DFG seul présente parfois des fonctions rénales normales tandis que l'atteinte rénale est très avancée. Cette expérience montre l'intérêt, l'importance et le rôle de la Co-utilisation de DFG et d'albuminurie dans la précision du stade de la néphropathie diabétique et dans la prévention d'aggravation de cette maladie par un dépistage précoce. Le diagnostic de la maladie par l'analyse et le suivi des paramètres reste toujours une priorité primordiale, surtout dans un stade précoce qui débute l'atteinte rénale.

Nous avons constaté que certains patients sont loin des normes pour un équilibre glycémique et tensionnel et les chiffres restent trop élevés par rapport à d'autres études étrangères. Il est clair que le mauvais contrôle d'hygiène de vie ainsi que le manque de connaissances des risques liés au diabète en Algérie sont responsables de l'état de santé de nos diabétiques. Un contrôle régulier et permanent de la glycémie, de la tension artérielle, du régime alimentaire ainsi qu'une prise en charge thérapeutique adéquate est une solution pour mieux vivre avec le diabète.

Cette étude reste préliminaire et superficielle, elle nécessite d'autres études approfondies. Dans ce contexte, et comme perspectives de notre travail, il serait intéressant de poursuivre la recherche en utilisant une mesure directe du DFG par des méthodes de référence et de spécialiser les études sur les différentes sous population (sujets diabétique, obèses, âgées, enfants.....).

## VII. Références bibliographiques :

1. Bernard Vialettes, Jean-Louis Schlienger et Jean-Louis Wémeau. Endocrinologie, Diabète, Métabolisme et Nutrition pour le Praticien book2014. 2014.
2. RAPPORT MONDIAL SUR LE DIABÈTE- Organisation mondiale de la Santé 2016 . 2016.
3. Diabète: hausse inquiétante du taux de prévalence en Algérie. le ministère de la Santé .la sous-directrice à la prévention au ministère de la Santé, de la Population et de la Réforme hospitalière (MSPRH), le Pr Djamila Nadir, lors d'une rencontre organisée à l'occasion de la Journée mondiale du diabète. 14 11 2018.
4. Pr. Amar Tebaibia Chef de service de médecine interne de l'EPH El Biar, Alger. diabète:la situation en algérie. Alger : société algérienne médecine interne .
5. REVUE FRANCOPHONE DES LABORATOIRES SEPTEMBRE-OCTOBRE 2013 - N°455 // 45-. Fonfrède, Michèle. 2013.
6. Diabetes The path to understanding diabetes starts here. 2006, ADA --.
7. Revue FRancophone des LaboRatoiRes • n° 502 • Mai 2018 p 25. Mathie Tenenbaum, Amélie Bonnefond, Philippe Froguel, Amar Abderrahmani.
8. Comité d'experts des Lignes directrices de pratique clinique de Diabète Canada [www.canadianjournalofdiabetes.com](http://www.canadianjournalofdiabetes.com) . Zubin Punthakee, M.D., M.Sc., FRCPC, Ronald Goldenberg, M.D., FRCPC, FACE, Pamela Katz, M.D., FRCPC. 2018.
9. Forum Med Suisse No 20 16 mai 2001. • G. A. Spinaz, R. Lehmann-.
10. \*\*REVUE FRANCOPHONE DES LABORATOIRES • N° 502 • MAI 2018.
11. grimaldi, andré. guide pratique du diabète 4eme édition page 2-5. 2009.
12. Schlienger, Jean-Louis. Nutrition Clinique Pratique (2e édition)2014p129. s.l. : Elsevier Masson.
13. Expert Committee. Diabetes Canada 2018 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada: Appendix 2 Etiologic Classification of Diabetes Mellitus. Can J Diabetes 2018; 42 (Suppl 1): S308.
14. REVUE FRANCOPHONE DES LABORATOIRES • N° 502 • MAI 2018. s.l. : Elsevier Masson.
15. Nutrition Clinique Pratique (2e édition)2014-page193. s.l. 12. Schlienger, Jean-Louis. s.l. : Elsevier Masson.
16. 2005, Hypoglycémie selon le rapport du groupe de travail de l'ADA.
17. Pratique (2e édition)2014p194. 12. Schlienger, Jean-Louis. Nutrition Clinique. s.l. s.l. : : Elsevier Masson.

18. EMC-Endocrinologie 1 29–42. D. Raccach. (2004).
19. Produits de Maillard et complications chroniques du diabète sucré- Service de biochimie, Hopital Saint-Joseph,. F. Trivin, D.Chevenne, M. s.l. : annales de biologie clinique.
20. - Rev Med Liege ; 60 : 5-6 : 479-486. L. WEEKERS, J-M. KRZESINSKI. 2005.
21. REVUE FRANCOPHONE DES LABORATOIRES - - N°455/47. Fonfrède., -Michèle. SEPTEMBRE-OCTOBRE 2013 .
22. diabète., OMS-Mieux connaître le.
23. Nutrition Clinique Pratique (2e édition)p196. s.l. : . Schlienger, Jean-Louis. s.l. : Elsevier Masson., 2014.
24. Néphropathie diabétique Rev Med Suisse 2012; volume 8. 473-479 . Karim Gariani, Sophie de Seigneux, Pierre-Yves Martin, Antoinette Pechère-Bertschi, Jacques Philippe.
25. REVUE FRANCOPHONE DES LABORATOIRES - SEPTEMBRE-OCTOBRE 2013 - N°455 // 46-. Fonfrède., Michèle.
26. 11-nephrologie\_8e edition\_chap11p172et p173et p177-2018. Néphrologie, Bruno MOULIN et Marie-Noëlle PERALDI Professeurs de.
27. Néphropathie diabétique : traitements émergents Diabetic nephropathy: Emerging treatments . Victor Gueutin, Marion Gauthier, Maud Cazenave, Hassane Izzedine \* Service de néphrologie, groupe hospitalier de la Pitié-Salpêtrière, 47-83, boulevard de l'Hôpital,. s.l. : Nephrologie & Therapeutique 10 (2014) 210–215.
28. Actualités pharmaceutiques n° 594 • pharmacie, Édouard FOUGERE docteur en. s.l. : © 2020 Publié par Elsevier Masson SAS, mars 2020.
29. . Therapeutic modalites in diabetic nephropathy. Future approaches. Open J Nephrol 2012;2:5–18. Reeves WB, Rawal BB, Abdel-Rahman EM, Awad AS.
30. Lachaine, Linda Moussakova et René. (Anatomie et physiologie humaines 9e Edition américaine-P1127) .
31. Résultats de recherche Résultat Web avec des liens annexes Le Figaro Santé: Actualité santé - Fiches et conseils médicaux. [En ligne] <https://sante.lefigaro.fr/sante/organe/rein/quelle-fonction-pour-rein>.
32. Physiologie du rein et bases physiopathologiques. Lacour, Bernard. s.l. : REVUE FRANCOPHONE DES LABORATOIRES - AVRIL 2013 - N°451.
33. Art, Illustration réalisée grâce à Servier Medical.
34. Intra-GBM site of the functional filtration barrier for endogenous proteins in rats. Kidney Int 1993 ; 43 : 567-74]. Fujigaki Y, Nagase M, Kobayasi S, Hidaka S, Shimomura M, Hishida A.

35. Néphrologie, Collège Universitaire des Enseignants de. Néphrologie - 8e édition pages: 14-15-16-17-19. s.l. : Réussir l'IECN, 02.10.2018.
36. Floege J, Johnsson RJ, Feehally J. Mosby. Comprehensive clinical nephrology Elsevier. 4e édition, 2010.
37. Simon, Pierre. (L'insuffisance rénale 2007 p5.
38. Anne-Marie Cadart Marie-Christine Boussier Marie France Bouyssou Nadia Mulot Simone Haquet Marie-Pierre Decool Catherine Fournier Professeur Michel Aparicio Marie-Claire Arnaud Christie Aussenac Docteur Chantal Barnay Docteur Jean-Marie Batho Docteur Jeanine Bedrossian Docteur Seddik Be. L'infirmier(e) en néphrologie (3e édition) , P10 p10-p18. s.l. : Elsevier Masson, 2009.
39. MASSON, M. 2011. insuffisance rénale aigue- Elsevier Masson-.
40. Baudin, Bruno. L'exploration du rein. s.l. : REVUE FRANCOPHONE DES LABORATOIRES - AVRIL 2013 - N°451 /, 2013.
41. -REVUES GÉNÉRALES ET ANALYSES PROSPECTIVES. DUSSOL, Pr Bertrand. s.l. : Centre de néphrologie et de transplantation rénale.
42. b-Rev Med Suisse ; 14 : 276-8. Drs CLARA HOFFMANNa \*, STÉPHANIE ZBINDENa \* et VINCENT BOURQUIN. 2018.
43. Kidney function estimation in older adults: Comparison of different methods and clinical implications-13-p166-177. S.-V. Giannelli, \*, C.-E. Graf, D. Zekry, F.-R. Herrmann-. .-2013.
44. immuno-analyse et biologie spécialisée 2011-26,6-12. Dussol, B.
45. / Néphrologie & Thérapeutique 13 (2017) 560–568. E. Vidal-Petiot, M. Flamant.
46. / Néphrologie & Thérapeutique 11 (2015) 54–67. al., N. Maillard et.
47. - Measurement of glomerular filtration rate using a reference method . Mariat-, -Laurence Chardon-Laurence Dubourg-Chantal Barin-Le Guellec-Francis Guinard-Thierry Hannedouche-Jean-Michel Halimi-Christophe. s.l. : Ann Biol Clin, vol. 77, 371-n° 4., juillet-août 2019.
48. Tietz, N.W. Clinical guide to laboratory tests, 3rd Ed., (1995), 186. USA), (W.B. Saunders eds. Philadelphia.
49. Reference intervals for Serum Creatinine Concentrations: Assesment of available Data for Global Application. Clin Chem., (2008), 54, 559. Ceriotti i, F.
50. Clinical guide to laboratory tests, 4th Ed, (W.B. Saunders eds. Philadelphia USA), (2006), 1096. Wu, A.H.B., Tietz.
51. in the glucoconjugates, vol4. academic press, new york p113-132. (THORPE et BAYNES, 1986).

52. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care 2014, 37 (Suppl. 1), S81-S90.
53. . Proteins-Laboratory testing and clinical use. 1st ed. Holzheim: DiaSys Diagnostic Systems; 2005: p93. Dati F, Metzmann E.
54. Guide de parcours de soins, maladie rénale chronique de l'adulte, Haute Autorité de Santé, Service des maladies chroniques et des dispositifs d'accompagnement des malades,. Février 2012.
55. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from kidney disease: improving global outcomes (KDIGO). Kidney Int 2005;67:2089-100. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rossert J.
56. 1. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease : A KDIGO controversies conference report. Kidney Int 2011;80:17-28. Levey AS, de Jong PE, Coresh J, et al.
57. Évaluation de la fonction rénale chez le diabétique type 2 : calcul des clairances ou cystatine C ? /abc.2012.0702. Ben Dhia R, Hellara I, Harzallah O, Neffati F, Khochtali I, Mahjoub S, Najjar MF. s.l. : Ann Biol Clin 2012 ; 70(3) : 287-94 doi:10.1684.
58. ., 2006. Diabétologie Clinique. Préface de Gérard Slama 3eme Edition de boeck université, 163 pages. M, BUYSSCHAERT.
59. . Microalbuminuria in type II diabetes; a rising pattern at tertiary care hospital. Isra Med J. May-Jun 2019; 11(2): 110-113. Rafi S, Tasleem S, Arslan M, Mahnoor.
60. Conséquence rénales de l'obésité. Néphrologie & Thérapeutique, volume 7, numéro 2 : 80-85,. LAVILLE M., 2011. s.l. : édition : Elsevier.
61. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes. The United Kingdom prospective diabetes study. UKPDS. Kidney Int., 63: 225. ADLER A., STEVENS R.J. et MAWLEY S.E. ., 2003. .
62. 2003. Uremic toxins. Nephrology : vol. 24 No. 07 : 373-76. R, VANHOLDER.
63. Pourquoi la clairance de la créatinine doit-elle céder la place aux formules d'estimation de DFG ? Revue francophone des laboratoires. 429 Bis : 28-31. ROLAND M., GUIARD E., KERRAS A. et JACQUOT C. 2011.
64. \*\*L'insuffisance rénale en l'absence de microalbuminurie chez le diabétique de type 2 : mythe ou réalité ? 1 Endocrinologie, Hôpital d'Instruction des Armées Bégin, Saint-Mandé ; 2 Endocrinologie. O Dupuy1, L Bordier2 , E Diop2 , H Mayaudon2 , B Bauduceau2.
65. Creatinine measurement: state of the art in accuracy and interlaboratory harmonization. Arch Pathol Lab. Miller WG, Myers GL, Ashwood ER, Killeen AA, Wang E, Thienpont LM, et al.

66. (SFBC/SN/SFD). Les « Créatinines Enzymatiques » répondent-elles aux recommandations internationales ? 11e réunion commune des sociétés de néphrologie et de dialyse. In [poster], Tou. Piéroni L, Delanaye P, Froissart M, Rozet E, Bargnoux A, Mariat C, et al.
67. Les « Créatinines Enzymatiques » répondent-elles aux recommandations internationales ? XXXVIIIe colloque national des Biologistes. In [poster], Montpellier 2009 ). Piéroni L, Delanaye P, Froissart M, Rozet E, Bargnoux A, Mariat C et al. (SFBC/SN/SFD).
68. Measurement and estimation of glomerular filtration rate Emmanuelle Néphrologie & Thérapeutique 13 (2017) 560–568. Vidal-Petiot a, b,c, Martin Flamant a,b,c-.
69. La néphropathie diabétique : à propos de 63 cas. SFE Toulouse. Annales d'Endocrinologie 73 :386-411. KLII R., Mzabi M.A., BOUGHATTAS M.Z., KHOCHTALI I., HARZALLAH O., MARMOUCH H., JMAL M. et MAHDJOUB S. 2012.
70. Microalbuminuria, Other Markers of Nephropathy and Biochemical Derangements in Type 2 Diabetes Mellitus: Relationships and Determinants, Volume 51 Number 2 Ju. Ademola A. Idowu, Abiodun O. Ajose, Adeoye T. Adedeji, Adegbola O. Adegoke and Kayode A. Jimoh.
71. La néphropathie diabétique : une sucree de complication ! Le médecin du Québec, volume 45, numéro 9 : 49-55, édition : Formation continue. VOIDOIN V. et KARAZIVAN P., 2010.
72. Votre expérience avec l'estimation de la fonction rénale selon différentes formules mathématiques-Pharmactuel Vol. 45 N° 1 Janvier - Février - Mars 2012 . Sarah Lessard, Maude Blanchet, Nicolas Morin, Jean Lefebvre.
73. Kidney function estimation in older adults: Comparison of different methods and clinical implications NPG2013-13-166-171. S.-V.Giannelli, C.-E. Graf , D. Zekry , F.-R. Herrmann.
74. . Comparison of MDRD, CKD-EPI, and Cockcroft-Gault equation in relation to measured glomerular filtration rate among a large cohort with diabetes-. Anke Schwandt, □, Michael Denking , Peter Fasching , Martin Pfeifer , Christian Wagner , Jörg Weiland.
75. Université de Bordeaux 2 ; Nutrition-Diabétologie, Hôpital HautLévêque, Pessac- July 26, 2011. RIGALLEAU, V.
76. \*\*MDRD or CKD-EPI for glomerular filtration rate estimation in living kidney donors-. Carla Burballa, Marta Crespo , Dolores Redondo-Pachón , María José Pérez-Sáez , Marisa Mir , Carlos Arias-Cabrales , Albert Francés , Lluís Fumadó , Lluís Cecchini , Julio.
77. Monitoring Kidney Function in Type 2 Diabetic Patients With Incipient and Overt Diabetic Nephropathy- Diabetes Care 29:1024 –1030, 2006- . PETER ROSSING, DMSC KASPER ROSSING, MD PETER GÆDE, MD OLUF PEDERSEN, DMSC, HANS-HENRIK PARVING, DMSC.
78. Official Journal Of the internatiOnal Society Of nephroLOgy volume 3 | issue 1 | JANuARY 2013.

79. . GUIDE DU PARCOURS DE SOINS-Maladie Rénale Chronique de l'adulte- Haute Autorité de Santé en Février 2012.

80. Introduction du dosage de l'urée sanguine en pathologie rénale. RICHET G., 2003. s.l. : Néphrologie et thérapeutique. 1 : 265-68.

81. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease : A KDIGO controversies conference report. *Kidney Int* 2011;80:17-28. Levey AS, de Jong PE, Coresh J, et al.

82. *Revue Francophone des Laboratoires* • n° 502 • Mai 2018 page 25. Mathie Tenenbaum, Amélie Bonnefond, Philippe Froguel, Amar Abderrahmani.



## VIII. Les annexes :

### Annexe 01 :

#### Questionnaire :

Numéro de malade :

Nom et prénom :

Date :

Âge :

Sexe :

Poids :

Type de Diabète :

Ancienneté de Diabète :

Maladies associées :

HTA

Maladie rénale

Maladie cardiaque

Annexe 02 :

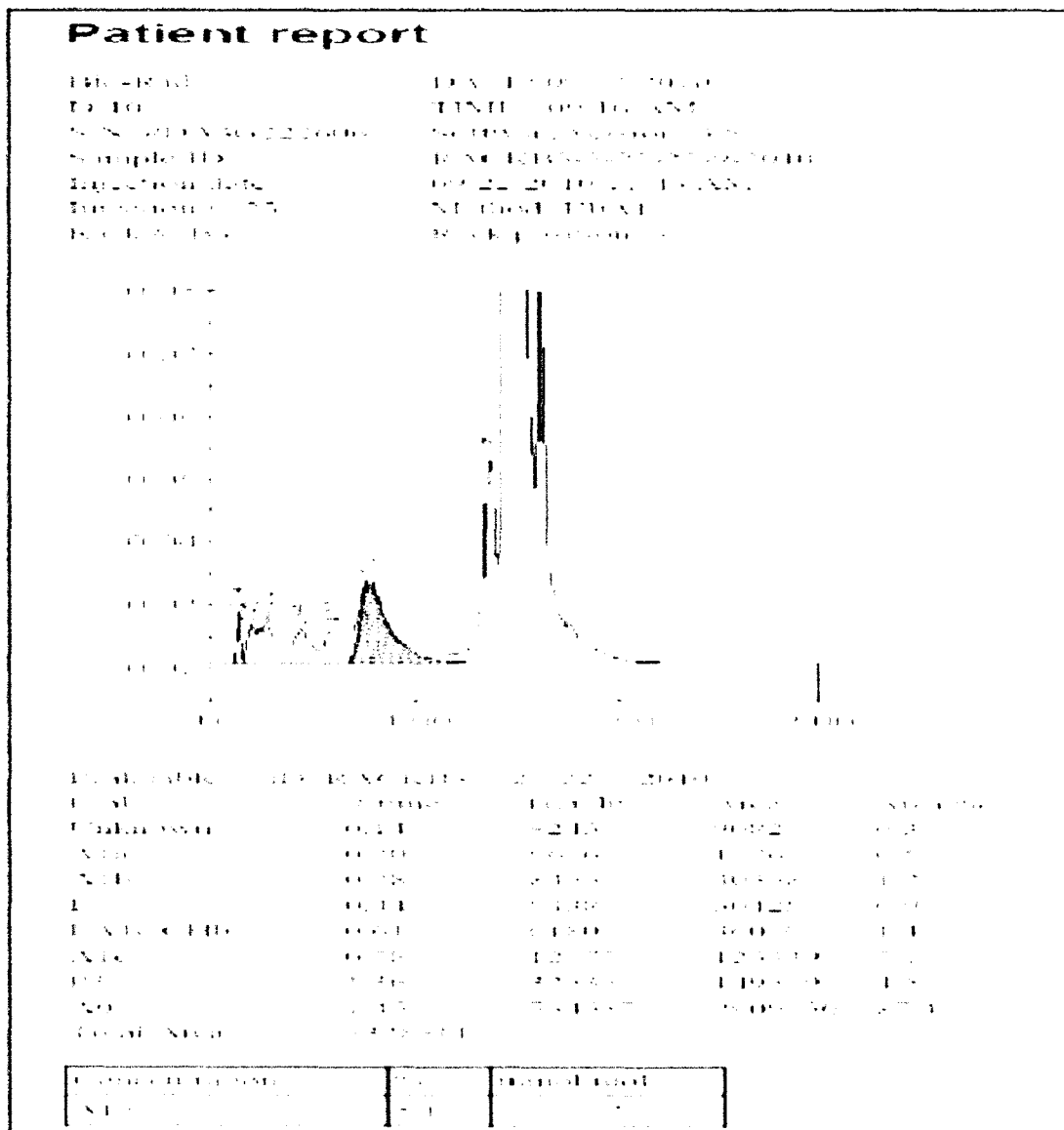
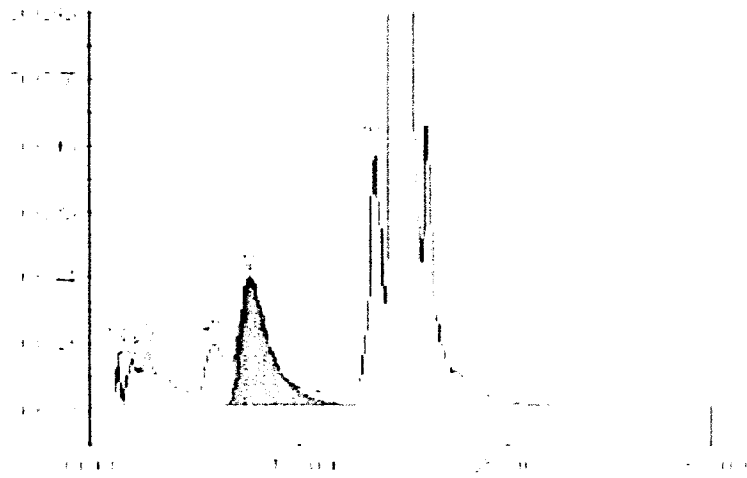


Figure 42 : Graphe du résultat du dosage de l'HbA1c chez un patient non diabétique.

## Patient report

Patient ID: 11511100000000000000  
 ID: 10  
 Sample ID: 11511100000000000000  
 Injection: 10  
 Method: HbA1c  
 Blank position:



Peak table (1) of 11511100000000000000

Peak	Retention	Height	Area	Area (%)
1	6.43	2471	2367	0.1
N/A	6.79	3775	3588	0.1
N/A	6.27	77	7340	2.9
11511100000000000000	12.5	18200	60000	2.0
N/A	6.79	3775	3588	0.1
11511100000000000000	12.5	18200	60000	2.0
N/A	6.79	3775	3588	0.1
Total Area			115111	4.0

11511100000000000000 N/A	11511100000000000000 N/A	11511100000000000000 N/A
-----------------------------	-----------------------------	-----------------------------

Figure 43 : Graphe du résultat du dosage de l'HbA1c chez un patient diabétique.

### Annexe 03 :

HbA1c	Diabétiques (n=120)	Microalbuminurie (-) (<20)	Microalbuminurie (+) (>20)
<7	35 (29.16%)	24 (68.57%)	11 (31.43%)
≥7	85 (70.83%)	37 (43.53%)	48 (56.47%)

Tableau 16 : Fréquence de HbA1c avec MicroAlbuminurie et sans MicroAlbuminurie

	CG	MDRD-I	CKD-EPI	MDRD-S
Stade 1	46.66 %	39.16 %	45.16 %	44.16 %
Stade 2	36.66 %	43.33 %	45.66 %	46.66 %
Stade 3A	13.33%	12.5%	5 %	4.16 %
Stade 3B		2.5%	3.33 %	4.16 %
Stade 4	3.33 %	2.5 %	0.83 %	0.83 %

Tableau 17 : Stratification des stades d'insuffisance rénale selon les différentes formules d'estimation de DFG.

Variables	AUC (IC95%)	Cut-off	Sensibilité	Spécificité
CKD-EPI	0.984 (0.94-0.99)	91	0.96	0.98
MDRD-I	0.968 (0.91-0.98)	88.5	0.85	0.90
CG	0.896 (0.79-0.94)	85.2	0.88	0.83
Micro-Albuminurie	0.364 (0.22-0.49)	21	0.44	0.50

Tableau 18 : Caractéristiques des différents paramètres des courbes ROC par les différentes formules d'estimation de DFG.

## Annexe 04 :

Pronostic, fréquence (nb par an) et stratégie de suivi des maladies rénales chroniques (MRC) en fonction du débit de filtration glomérulaire et de l'albuminurie KDIGO 2012 <small>Tableau 19. Classification des maladies rénales chroniques</small>				Albuminurie ou protéinurie (mg/g ou mg/mmol)		
				A1	A2	A3
				Normale à légèrement augmentée <30 ou <150 <3 ou <15	Légèrement à modérément augmentée 30-300 ou 150-500 3-30 ou 15-50	Augmentation importante >300 ou >500 >30 ou >50
Débit de filtration glomérulaire estimé (formule CKD-EPI 2009) exprimé en ml/min/1,73m <sup>2</sup>	G1	Normal ou haut	>90	1 si MRC	1 Suivi MG	2 Avis Néphro
	G2	Légèrement diminué	60-89	1 si MRC	1 Suivi MG	2 Avis Néphro
	G3a	Légèrement à modérément diminué	45-59	1 Suivi MG	2 Suivi MG	3 Avis Néphro
	G3b	Modérément à sévèrement diminué	30-44	2 Suivi MG	3 Avis Néphro	4 Avis Néphro
	G4	Diminution importante	15-30	4 Avis Néphro	5 Avis Néphro	6 Avis Néphro
	G5	Insuffisance rénale terminale	<15	6 Avis Néphro	7 Avis Néphro	8 Avis Néphro

Risque de progression: faible (vert), modéré (jaune), important (orange), très important (rouge)  
Kidney Int., Suppl. 3, 2013

Tableau 19 : Tableau de classification selon les recommandations de KDIGO 2012.

KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease :

It is our hope that this document will serve several useful purposes. Our primary goal is to improve patient care. We hope to accomplish this, in the short term, by helping clinicians know and better understand the evidence (or lack of evidence) that determines current practice. By providing comprehensive evidence-based recommendations, this guideline will also help define areas where evidence is lacking and research is needed. Helping to define a research agenda is an often neglected, but very important, function of clinical practice guideline development.